

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 1 年   3 月 2 1 日  
Date of Application:

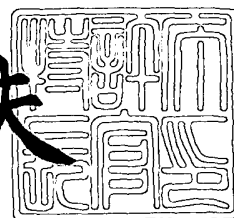
出 願 番 号            特 願 2 0 0 1 - 0 8 1 2 3 8  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 1 - 0 8 1 2 3 8 ]

出      願      人            三 菱 ウ ェ ル フ ェ ー マ 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 3 年   8 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号   出証特 2 0 0 3 - 3 0 6 5 0 9 0

【書類名】 特許願

【整理番号】 WF4083JP1

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D231/54

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 ウェルファイド  
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 小原 利行

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 ウェルファイド  
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 福永 謙二

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 ウェルファイド  
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 藤村 成剛

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 ウェルファイド  
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 花野 篤志

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 ウェルファイド  
株式会社 創薬研究所内

【氏名】 岡部 広孝

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 ウェルファイド株式会社

【代表者】 飯田 晋一郎

**【先の出願に基づく優先権主張】****【出願番号】** 特願2001- 26379**【出願日】** 平成13年 2月 2日**【手数料の表示】****【予納台帳番号】** 013114**【納付金額】** 21,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 明細書 1**【物件名】** 要約書 1**【プルーフの要否】** 要

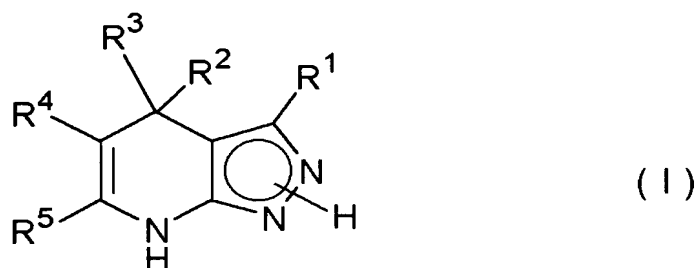
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジヒドロピラゾロピリジン化合物およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



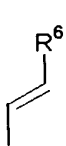
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なって水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルバモイル、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルを示す。

R<sup>3</sup>は

- (1) アルキル、ハロアルキル、
  - (2) シクロアルキル、
  - (3) フェニル、
  - (4) 芳香族複素環、
  - (5) 飽和または不飽和の 5 ないし 6 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、
  - (6) 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、または
  - (7) ベンゼン環と縮合する 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環から誘導される基
- を示す。なお、(2)～(7)の基は 1 個以上の置換基を有していてもよい。

あるいは  $R^3$  は下記式 (II) および (III) により表される基から選ばれる基を示す。

【化 2】



(II)



(III)

(式中、 $R^6$ 、 $R^7$  は置換基を有していてもよいフェニルまたは芳香族複素環を示す。)

あるいは、 $R^2$  と  $R^3$  は結合してヘテロ原子を含んでいてもよいスピロ環を形成する。また、このスピロ環は置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合することもある。

$R^4$  はアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドラジノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホルミル、カルバモイル、シアノまたはニトロを示す。

$R^5$  は水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルを示す。

あるいは、 $R^4$  と  $R^5$  は結合してヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ないし 6 員の環を形成することもある。)

により表されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 2】  $R^5$  が炭素数 2 - 8 個のアルキル (イソプロピルを除く)、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルである請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 3】  $R^1$  が水素、アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルである請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物

。

【請求項 4】  $R^2$  が水素またはアルキルである請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】  $R^3$  が 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよいフェニルまたはナフチルである請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、およびそれらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 6】  $R^4$  が炭素数 1-4 のアルコキシカルボニルである請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 7】  $R^5$  が炭素数 2-4 のアルキル（イソプロピルを除く）である請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】  $R^2$  と  $R^3$  は結合して硫黄原子を含むスピロ環を形成し、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合している請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】

(1) エチル 4- (2-クロロフェニル) -4, 7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(2) エチル 4, 7-ジヒドロ-4- (2-メトキシフェニル) -6-メチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(3) エチル 4- (2-クロロフェニル) -4, 7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(21) エチル 4- (2-クロロフェニル) -4, 7-ジヒドロ-3-メチル-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(24) エチル 4, 7-ジヒドロ-4- (1-ナフチル) -6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

- (27) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (30) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (32) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (33) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-エトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (39) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (41) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (42) エチル 4-(2-シアノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (44) エチル 4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (45) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (58) エチル 4,7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(ピリジン-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (66) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (69) エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
- (72) エチル 4-(2H-1-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(73) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラジン-8-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(76) エチル 4-(2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(77) エチル 4-(1, 3-ベンズジオキサゾール)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(82) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-エチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(85) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(87) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(93) 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(94) 4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、

(96) 4-(2-クロロフェニル)-2, 4, 7, 8-テトラヒドロフラノ[3, 4-b]ピラゾロ[4, 3-e]ピリジン-5-オン、および

(97) 5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピル-スピロ[ベンゾ[b]チオフェン-3(2H), 4'-2'H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン]-1-オキシド

から選ばれる請求項1に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その互変異性体、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項10】請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

【請求項11】請求項1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性



体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物と医薬上許容される添加剤からなる医薬組成物。

【請求項 12】請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を含有する GSK-3 $\beta$  阻害剤。

【請求項 13】請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病治療薬。

【請求項 14】請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の合併症治療薬。

【請求項 15】請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とするアルツハイマー型痴呆症治療薬。

【請求項 16】請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする神経変性疾患治療薬。

【請求項 17】請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする躁鬱病治療薬。

【請求項 18】請求項 1 記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする免疫賦活薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3 $\beta$ ) 阻害活性を有する医薬用の新規化合物に関する。

【0002】

## 【従来の技術】

## [糖尿病およびその合併症]

2型糖尿病は、膵臓の $\beta$ 細胞のインシュリン反応性が低下し、血中のグルコースが増加する疾患である。その結果として、糖尿病性腎症、網膜症、心疾患などの合併症を誘発する。GSK-3 $\beta$ はグリコーゲン合成酵素をリン酸化することで末梢組織へのグリコーゲン蓄積を阻害し、インシュリン反応性を低下させ、血中グルコースを増加させる方向に働いている。実際、GSK-3 $\beta$ 阻害作用を有するリチウムは、GSK-3 $\beta$ 阻害作用によって、血中グルコースを低下させる（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第93巻、第8455頁（1996年））。よって、GSK-3 $\beta$ 阻害活性を有する薬剤は2型糖尿病およびその合併症の改善に有効な薬剤になると考えられる。

## 【0003】

## [アルツハイマー型痴呆症および神経変性疾患]

アルツハイマー型痴呆症の発生機序についてはまだまだ明らかになっていないが、アミロイド凝集と神経原繊維変化が発生原因に密接に関係していると考えられている。GSK-3 $\beta$ は以下のようにアミロイド凝集と神経原繊維変化の双方に関与している。(1) 変異型プレセニリンと結合し、不溶性アミロイドの産生を増加させる（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第95巻、第9637頁（1998年））。(2) 神経原繊維変化の原因となるタウタンパク質のリン酸化を引き起こし、神経細胞の骨格を弱体化して神経細胞死を誘導する（ニューロサイエンス・レターズ（Neurosci.Lett.）、第128巻、第195頁（1991年））。また、その他にもGSK-3 $\beta$ は(3) ピルビン酸脱水素酵素をリン酸化によって失活させ、細胞活性維持に必要なアセチルコリン産生量を減少させる（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第93巻、第2719頁（1996年））という直接的な神経細胞死への関与も報告されている。

また、アルツハイマー以外の神経変性疾患としてエイズ脳症への有効性が示唆されている。エイズを引き起こすHIVウイルスの産生タンパクであるTatは、神経細胞のGSK-3 $\beta$ 活性を増加させ、神経細胞死を引き起こす（ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー（J. Neurochem.）、第73巻、第578頁（1999年））。以上のことから、GSK-3 $\beta$ 阻害剤はアルツハイマー型痴呆症を始めとする神経変性疾患の改善に有効な薬剤になると考えられる。

#### 【0004】

##### [鬱病]

抗躁鬱作用を有するリチウムおよびバルプロ酸は、GSK-3 $\beta$ 阻害作用を有する（ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー（J. Neurochem.）、第72巻、第1327頁（1999年））。抗躁鬱作用とGSK-3 $\beta$ 阻害作用との関連は明らかではないが、グルタミン酸毒性に対する抑制作用（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ（Proc. Nat. Acad. Sci.）、第95巻、第2642頁（1998年））が神経細胞の活性維持に一部関与していると考えられる。以上のことから、GSK-3 $\beta$ 阻害剤は躁鬱病の改善に有効な薬剤になると考えられる。

#### 【0005】

##### [免疫賦活]

転写因子であるNF-ATはカルシニューリンによって脱リン酸され、免疫反応を増強する（サイエンス（Science）、第275巻、第1930頁（1997年））。GSK-3 $\beta$ は逆にNF-ATをリン酸化することで、免疫機能を抑制する方向に働いている。以上のことから、GSK-3 $\beta$ 阻害剤は免疫賦活に有効な薬剤になると考えられる。

#### 【0006】

ところで、特開平3-272189（メバロラクトン中間体の改良合成法の発明）、特開平2-275878（高リポ蛋白血症・アテローム性動脈硬化症治療薬）、特開平1-272584（過脂肪蛋白質症・アテローム性動脈硬化症治療薬）にピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物が開示されているが、これらは6位

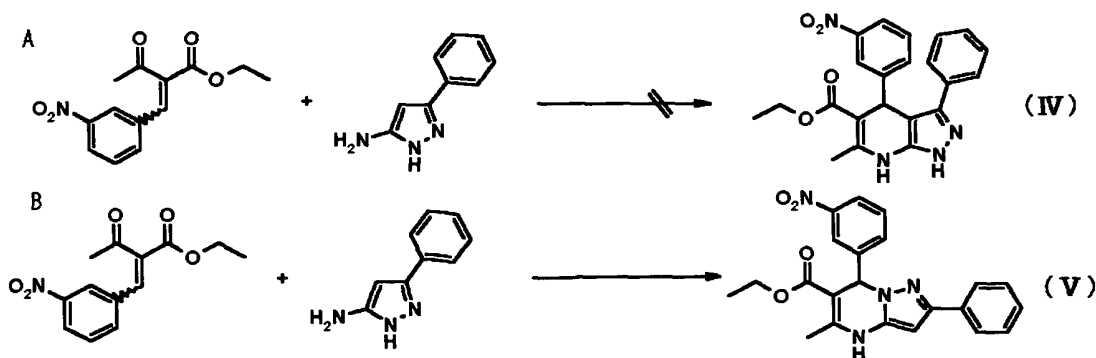
がメチル、イソプロピル、またはシクロプロピルのいずれかである。また、これら化合物については、GSK-3 $\beta$ に対する作用あるいは中枢神経系に対する作用についての記載および示唆はない。

#### 【0007】

特開昭59-65089号、特開昭59-118786号、特開昭60-56979号、特開昭60-197685号公報等の明細書には、循環器系疾患の治療に用いられる6-メチル-4-置換フェニル-4,7-ジヒドロピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート化合物が開示され、これらは同様の方法にて製造されている。本発明者らは特開昭59-65089号公報記載の方法に基づき下記反応Aの追試を行ったところ、同公報記載の式(IV)の化合物は得られず、式(V)で表されるピラゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体のみ製造されることを確認した。なお、式(V)の化合物のIR、NMR、融点を測定したところ、それらは当該明細書記載のIR、NMR、融点と一致したため、これらの公報には誤った構造式が開示されたものと認められる。

#### 【0008】

##### 【化3】



#### 【0009】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的はグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ(GSK-3 $\beta$ )に対して選択的でかつ強力な阻害作用を有する新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含む医薬を提供することである。

#### 【0010】

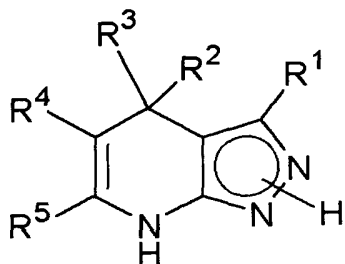
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、4, 7-ジヒドロ-1H (または2H) -ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン誘導体がGSK-3 $\beta$ に対して選択的かつ強力な阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明はGSK-3 $\beta$ 阻害活性を有し、医薬として使用できる下記一般式 (I) で示されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、またはそれらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬に関する。

(1) 一般式 (I)

【0011】

【化4】



(I)

【0012】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なって水素、アルキル、アシル、シクロアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルバモイル、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルコキシ、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルを示す。

R<sup>3</sup>は

- (1) アルキル、ハロアルキル、
- (2) シクロアルキル、
- (3) フェニル、

(4) 芳香族複素環、

(5) 飽和または不飽和の 5 ないし 6 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、

(6) 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基、または

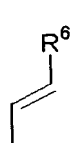
(7) ベンゼン環と縮合する 1～3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 5 ないし 7 員の炭素環から誘導される基

を示す。なお、(2)～(7)の基は 1 個以上の置換基を有していてもよい。

あるいは R<sup>3</sup>は下記式 (II) および (III) により表される基から選ばれる基を示す。

【0013】

【化5】



(II)



(III)

【0014】

(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は置換基を有していてもよいフェニルまたは芳香族複素環を示す。)

あるいは、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は結合してヘテロ原子を含んでいてもよいスピロ環を形成する。また、このスピロ環は置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合することもある。

R<sup>4</sup>はアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドラジノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホルミル、カルバモイル、シアノまたはニトロを示す。

R<sup>5</sup>は水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルを示す。

あるいは、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は結合してヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ないし 6 員の環を形成することもある。)

により表されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【0015】

(2)  $R^5$ が炭素数2-8個のアルキル(イソプロピルを除く)、アルコキシアルキル、フェノキシアルキル、ヒドロキシアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルである前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(3)  $R^1$ が水素、アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、芳香族複素環またはフェニルアルキルである前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(4)  $R^2$ が水素またはアルキルである前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(5)  $R^3$ が1-3個の置換基を有していてもよいフェニルまたはナフチルである前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(6)  $R^4$ が炭素数1-4のアルコキシカルボニルである前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(7)  $R^5$ が炭素数2-4のアルキル(イソプロピルを除く)である前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

(8)  $R^2$ と $R^3$ は結合して硫黄原子を含むスピロ環を形成し、置換基を有していてもよいベンゼン環と縮合している前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【0016】

(9)

(1) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(2) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(3) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(21) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-3-メチル-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(24) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(1-ナフチル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(27) エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(30) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(32) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(33) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-エトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(39) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(41) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(42) エチル 4-(2-シアノフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(44) エチル 4-(2, 3-ジクロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(45) エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(58) エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(ピリジン-4-イル)



－2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(66) エチル 4, 7-ジヒドロ-4- (ナフタレン-1-イル) -6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(69) エチル 4, 7-ジヒドロ-4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-イル) -6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(72) エチル 4- (2H-1-ベンゾピラン-8-イル) -4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(73) エチル 4, 7-ジヒドロ-4- (3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-イル) -6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(76) エチル 4- (2, 1, 3-ベンズオキサジアゾール-4-イル) -4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(77) エチル 4- (1, 3-ベンズジオキサゾール) -4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(82) エチル 4- (2-クロロフェニル) -4, 7-ジヒドロ-6-エチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(85) エチル 4- (2-クロロフェニル) -4, 7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(87) エチル 4- (2-クロロフェニル) -4, 7-ジヒドロ-6- (チオフエン-2-イル) -2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(93) 4- (2-クロロフェニル) -4, 7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(94) 4- (2-クロロフェニル) -5-シアノ-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

(96) 4- (2-クロロフェニル) -2, 4, 7, 8-テトラヒドロフラノ [3

, 4-b] ピラゾロ [4, 3-e] ピリジン-5-オン、および

(97) 5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピルースピロ  
[ベンゾ [b] チオフェン-3 (2H), 4'-2'H-ピラゾロ [3, 4-b]  
ピリジン] -1-オキシド

から選ばれる前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その互変異性体、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物（番号は実施例番号を示す）。

#### 【0017】

(10) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物からなる医薬。

(11) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物と医薬上許容される添加剤からなる医薬組成物。

(12) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を含有する GSK-3 $\beta$  阻害剤。

(13) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病治療薬。

#### 【0018】

(14) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする糖尿病の合併症治療薬。

(15) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とするアルツハイマー型痴呆症治療薬。

(16) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする神経変性疾患治療薬。

(17) 前記 1 に記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする躁鬱病治療薬。

(18) 前記1記載のジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容しうる塩またはそれらの水和物を有効成分とする免疫賦活薬。

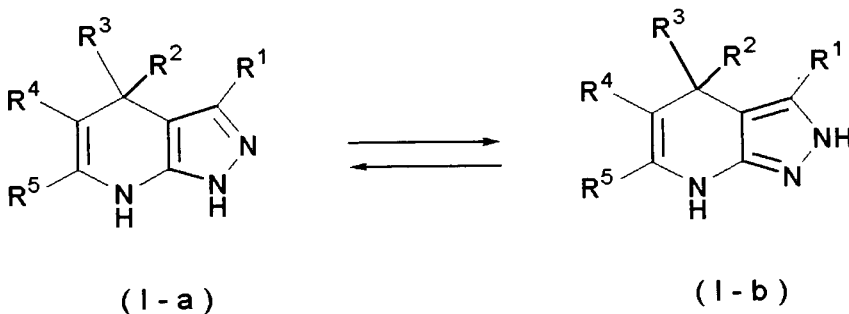
【0019】

【発明の実施の形態】

一般式 (I) はピラゾール環の水素原子の位置によって下記式 (I-a) および式 (I-b) で表される互変異性体が存在することを表し、本発明は式 (I-a) および式 (I-b) の個々の異性体、およびそれら異性体の混合物をも包含する。

【0020】

【化6】



【0021】

一般式 (I) で示される化合物についてさらに説明すると次の通りである。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り「アルキル」なる用語は炭素数が1～8個の直鎖または分岐状の炭素鎖を意味する。具体的に例えれば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル（アミル）、ヘキシル、またはこれらの構造異性体であるイソプロピル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、第3級ペンチル等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキルである。

「アシル」とはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどの炭素数2～8個のアルキルカルボニル、およびベンゾイル、ナフトイルなどが挙げられる。

「シクロアルキル」とは炭素数が3～8個の環状の炭素鎖を意味する。具体的に例えれば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、

シクロヘプチル等が挙げられ、好ましくは炭素数 3 ～ 6 個のシクロアルキルである。

「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

「アミノ」とは 1 級アミノ、および前記アルキルを有する 2 級もしくは 3 級アミノであって、例えばアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ等が挙げられ、好ましくは炭素数 1 ～ 4 個のアルキルを有する 3 級アミノである。

「アルキルチオ」とは炭素数が 1 ～ 6 個の直鎖または分岐状のアルキルチオであり、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ（アミルチオ）、ヘキシルチオ、またはこれらの構造異性体であるイソプロピルチオ、イソブチルチオ、第 2 級ブチルチオ、第 3 級ブチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、第 3 級ペンチルチオ等が挙げられ、好ましくは炭素数 1 ～ 3 個のアルキルチオである。

「ハロアルキル」とは前記アルキルに 1 ～ 5 個のハロゲンが置換したものであり、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロペンチル等を示す。

#### 【0022】

「アミノアルキル」とは前記アミノを有するアルキルであって、例えばアミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-アミノエチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル、2-エチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル等が挙げられ、好ましくは 3 級アミノを有する炭素数 1 ～ 4 個のアルキルから成るアミノアルキルである。

「アシルアミノ」とは、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等を示す。

「アルコキシ」とは前記アルキルを有するアルコキシであって、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ（アミルオキシ）、ヘキシルオキシ、またはこれらの構造異性体であるイソプロポキシ、イソブトキシ、第

2級ブトキシ、第3級ブトキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第3級ペンチルオキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数1化合物～4個のアルコキシである。

「シクロアルコキシ」とは前記シクロアルキルを有するアルコキシであって、例えばシクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数3～6個のシクロアルキルを有する炭素数1～4個のアルコキシである。

「フェニルアルコキシ」とは前記アルコキシからなるフェニルアルコキシであって、例えばベンジルオキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1-メチル-1-フェニルエトキシ、1-メチル-2-フェニルエトキシ、1-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、1-メチル-1-フェニルプロポキシ、1-メチル-2-フェニルプロポキシ、1-メチル-3-フェニルプロポキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルコキシを有するフェニルアルコキシである。

#### 【0023】

「アミノアルコキシ」とは前記アルコキシ、アミノからなるアミノアルコキシであり、例えばアミノメトキシ、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、4-ジメチルアミノブトキシ等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキルを有する3級アミノと炭素数1～4個のアルコキシからなるアミノアルコキシである。

「アルコキシアルキル」とは前記アルコキシ、アルキルからなるアルコキシアルキルであり、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルコキシと炭素数1～4個のアルキルから成るアルコキシアルキルである。

「フェノキシアルキル」とは前記アルキルからなるフェノキシアルキルであり、例えばフェノキシメチル、2-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピル等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキルから成るフェノキシアルキルである。

「ヒドロキシアルキル」とは前記アルキルを有するヒドロキシアルキルであり、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキルから成るヒドロキシアルキルである。

「アルコキシカルボニル」とは前記アルコキシを有するアルコキシカルボニルであって、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、またはこれらの構造異性体であるイソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、第3級ペンチルオキシカルボニル等が挙げられ、好ましくはアルコキシ部が炭素数1～4個であるアルコキシカルボニルである。

「アミノカルボニル」とは前記アミノを有するアミノカルボニルであって、例えばアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4個のアルキルを有する3級アミノカルボニルである。

#### 【0024】

「アルキルチオカルボニル」とは前記アルキルチオを有するアルキルチオカルボニルであって、例えばメチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、プロピルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル、またはこれらの構造異性体であるイソプロピルチオカルボニル、イソブチルチオカルボニル、第2級ブチルチオカルボニル、第3級ブチルチオカルボニル等が挙げられ、好ましくはアルキル部が炭素数1～3個であるアルキルチオカルボニルである。

「芳香族複素環」とはチオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。

「フェニルアルキル」とは前記アルキルを有するフェニルアルキルであり、例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル

、1-フェニルエチル、1-メチル-2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-メチル-1-フェニルプロピル、1-メチル-2-フェニルプロピル、1-メチル-3-フェニルプロピル等が挙げられ、好ましくはフェニルと炭素数1～4個のアルキルからなるフェニルアルキルである。

#### 【0025】

本明細書において「置換基」とはアルキル、アシル、シクロアルキル、フェニル、芳香族複素環、フェニルアルキル、ヒドロキシ、チオール、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルバモイル、シアノ、ニトロ、アルキルチオ、ハロアルキル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルコキシ、フェノキシ、フェニルアルコキシ、アミノアルキルオキシ、アルコシアルキル、フェノシアルキル、ヒドロシアルキル、アルコシカルボニル、アミノカルボニルまたはアルキルチオカルボニルなどが挙げられる。

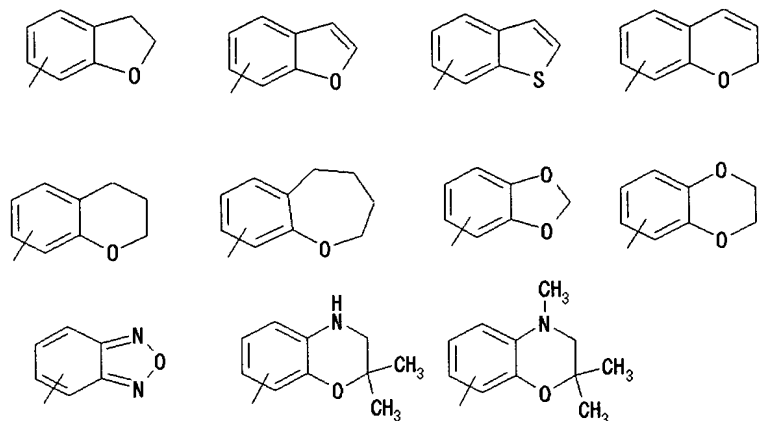
「炭素数2～8個のアルキル（イソプロピルを除く）」とは炭素数が2～8個の直鎖または分岐状の炭素鎖を意味し、具体的にはエチル、プロピル、ブチル、ペンチル（アミル）、ヘキシル、ヘプチル、オクチルを示す。またはこれらの構造異性体であるイソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、第3級ペンチル等が挙げられる。好ましくは炭素数1～4個のアルキルであり、特に好ましい基としてはプロピルである。

「飽和または不飽和の5ないし6員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基」とは、ナフタレン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、インダンなどから誘導される基を示す。特に1-ナフチルが好ましい。

「1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環と縮合するベンゼン環から誘導される基」とは、以下の基等を示す。

#### 【0026】

## 【化7】

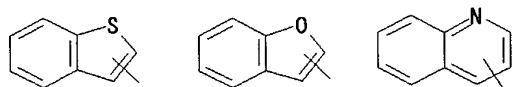


## 【0027】

「ベンゼン環と縮合する1～3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の5ないし7員の炭素環から誘導される基」とは、以下の基等を示す。

## 【0028】

## 【化8】



## 【0029】

本発明の一般式 (I) で示される化合物は薬学的に許容される酸との付加塩とすることができ、このような酸付加塩も本発明の範囲に包含される。このような酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との塩類が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。また、不斉炭素が存在する場合には、光学異性体、そのラセミ体等が存在しうるが、本発明はこれらすべてを包含するものである。

本発明化合物 (I) は、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキ

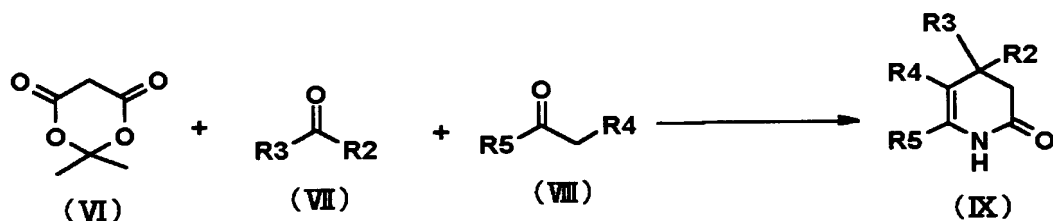


ン・トランスアクション 1 (J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1) 第 947 頁 (1996 年) に記載の方法等に従って、以下のように合成することができる。

(第一製法)

【0030】

【化 9】



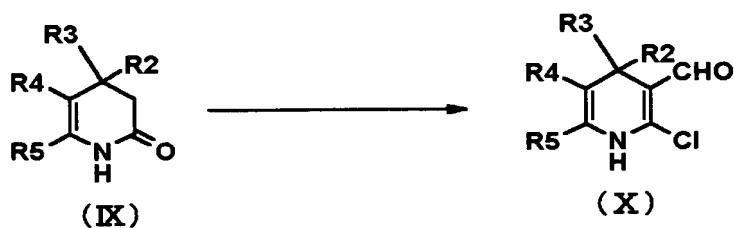
【0031】

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は前述の意味を示す。)

一般式 (VI) で表されるメルドラム酸、一般式 (VII) で表されるカルボニル誘導体と一般式 (VIII) で表されるカルボニル誘導体を反応させることにより一般式 (IX) で表されるアミド誘導体とする。反応は、反応に不活性なカルボン酸溶媒の存在下に行われるが、通常、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸等が用いられる。反応は任意の温度、例えば  $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $60 \sim 100^\circ\text{C}$  で行われる。

【0032】

【化 10】



【0033】

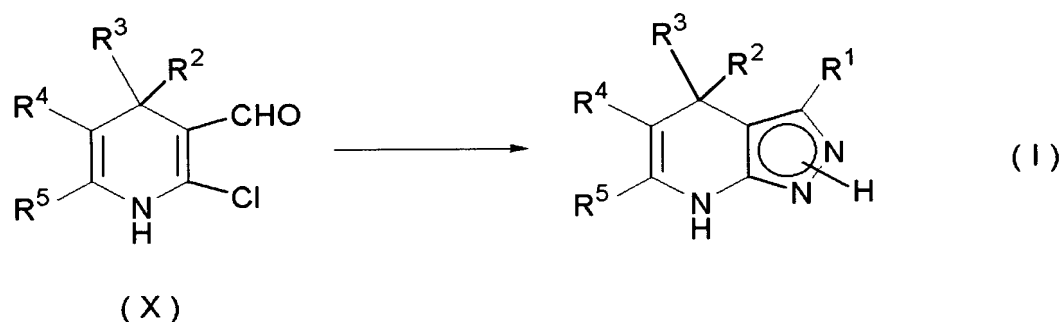
(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は前述の意味を示す。)

得られた一般式 (IX) で表されるアミド誘導体はジメチルホルムアミド、オキシ塩化リンの存在下反応させることにより一般式 (X) で表されるホルミル誘導体

とする。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。反応は任意の温度、例えば 0～200℃、好ましくは 60～100℃で行われる。

【0034】

【化11】



【0035】

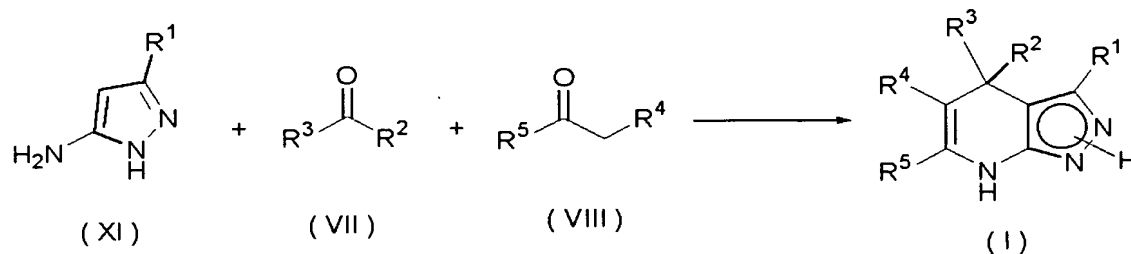
(式中、R<sup>1</sup>は水素を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前述の意味を示す。)

得られた一般式 (X) で表されるホルミル誘導体をヒドラジンの存在下反応させることにより、本発明化合物 (I) が製造される。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アルコール等が用いられる。反応は任意の温度、例えば 0～200℃、好ましくは 60～100℃で行われる。

(第二製法)

【0036】

## 【化 12】



## 【0037】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前述の意味を示す。)

本発明化合物 (I) は、一般式 (XI) で表されるアミノピラゾール、一般式 (VII) で表されるカルボニル誘導体と一般式 (VIII) で表されるカルボニル誘導体を反応させることにより製造できる。反応は、反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール等が用いられる。反応は任意の温度、例えば 0～200℃、好ましくは 60～100℃で行われる。

原料である一般式 (VII) のカルボニル誘導体は、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.)、第 46 巻、第 783 頁 (1981 年)、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Eur.J.Med.Chem.)、第 31 巻、第 3 頁 (1996 年)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)、第 24 巻、第 5023 頁 (1983 年) に記載の方法により合成することができる。

原料である一般式 (VIII) のカルボニル誘導体は、シンセシス (Synthesis)、第 290 頁 (1993 年) に記載の方法により合成することができる。

このようにして製造された本発明化合物 (I) は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。得られる精製物がラセミ体であるときはたとえば光学活性な酸との分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより所望の光学活性体に分離することができる。本発明は光学活性体も包含する。

**【0038】**

以上の方法で得られる本発明化合物は、GSK-3 $\beta$ 以外のキナーゼ (CaM kinase II, MAP kinase, Casein kinase, PKA, PKC, ROCK) に対する阻害作用は弱い。GSK-3 $\beta$ に対して強力な阻害活性を有している。従って、本発明化合物はGSK-3 $\beta$ 選択的な阻害作用を有し、糖尿病、糖尿病の合併症、アルツハイマー病、神経変性疾患 (エイズ脳症、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血)、躁鬱病に対する副作用の少ない治療薬となりうる。または本発明化合物は免疫賦活薬としても有用である。

本発明化合物またはその塩を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体または液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが通常、成人1人当たり、1日につき1~1,000mg、好ましくは50~200mgの範囲で1日1回から数回に分けて経口投与されるかまたは成人1人当たり、1日につき1~500mgの範囲で1日1回から数回に分けて静脈投与されるかまたは1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。

**【0039】**

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコース酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような

安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または紫外線照射等によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0040】

##### 【実施例】

以下、実施例、製剤処方例、試験例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例において、化合物名および化 13～化 17 に示した化合物の構造式は、互変異性体の 1 つである 4, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン誘導体（前述の式 (I-b) の化合物）として表した。

#### 【0041】

##### 実施例 1

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド (1.7 g)、3-アミノピラゾール (1.0 g) とアセト酢酸エチルエステル (1.6 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（8：2））で精製することにより、標題化合物（850mg）を無色結晶として得た。

融点：217-221℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{16}N_3O_2Cl$ : C, 60.47; H, 5.08; N, 13.22.

Found: C, 60.15; H, 5.07; N, 13.53.

MS (EI): 317 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00 (3H, t,  $J=6.8$ Hz), 2.25 (3H, s), 3.72-3.82 (2H, m), 5.57 (1H, s), 7.07-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=7.9$ Hz), 9.53 (1H, br. s), 11.98 (1H, br. s).

IR (KBr): 3393, 3267, 1670, 1589, 1518, 1278, 1217  $cm^{-1}$ .

#### 【0042】

##### 実施例2

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点：196-200℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{17}H_{19}N_3O_1/5H_2O$ : C, 64.42; H, 6.17; N, 13.26.

Found: C, 64.08; H, 6.05; N, 13.68.

MS (EI): 313 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00 (3H, t,  $J=6.8$ Hz), 2.81 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.87 (2H, q,  $J=6.8$ Hz), 5.54 (1H, s), 6.80 (1H, d

d,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ),  $6.90$  (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ),  $7.04$  (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ),  $7.13-7.15$  (2H, m),  $9.99$  (1H, br. s),  $11.98$  (1H, br. s).

IR (KBr):  $3362$ ,  $3267$ ,  $3204$ ,  $3090$ ,  $1662$ ,  $1589$ ,  $1516$ ,  $1275$ ,  $1097\text{ cm}^{-1}$ .

#### 【0043】

##### 実施例 3

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点:  $259-262^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : C, 57.53; H, 4.66; N, 11.84.

Found: C, 57.56; H, 4.68; N, 11.86.

MS (EI):  $352$  ( $M^++1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):  $0.74$  (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ),  $2.40$  (3H, s),  $3.68-3.81$  (2H, m),  $5.42$  (1H, s),  $7.00$  (1H, s),  $7.28$  (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ),  $7.33$  (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ),  $7.51$  (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ),  $7.60$  (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ),  $9.58$  (1H, br. s),  $12.00$  (1H, br. s).

IR (KBr):  $3277$ ,  $3209$ ,  $3094$ ,  $1668$ ,  $1593$ ,  $1514$ ,  $1313$ ,  $1213$ ,  $1153$ ,  $1097$ ,  $765\text{ cm}^{-1}$ .

#### 【0044】

##### 実施例 4

メチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸メチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 235℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{15}H_{14}ClN_3O_2 \cdot 5H_2O$ : C, 57.94; H, 4.80; N, 13.51.

Found: C, 58.03; H, 4.55; N, 13.43.

MS (EI): 303 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (3H, s), 3.34 (3H, s), 5.55 (1H, s), 7.09-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.57 (1H, br. s), 12.00 (1H, br. s).

#### 【0045】

##### 実施例5

t-ブチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸 t-ブチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 207℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{20}ClN_3O_2$ : C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15.

Found: C, 62.51; H, 5.79; N, 12.17.

MS (EI): 345 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (9H, s), 2.36 (3H, s), 5.50 (1H, s), 7.11-7.15 (2H, m), 7.20 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.35 (1H, br. s), 11.93 (1H, br. s).

#### 【0046】



## 実施例 6

イソプロピル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸イソプロピルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 218-220℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.66 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.02 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.37 (3H, s), 4.66 (1H, q,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.40 (1H, s), 7.01-7.14 (4H, m), 7.19 (1H, s), 9.46 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

【0047】

## 実施例 7

ベンジル 4, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-クロロフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸ベンジルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 234℃.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : C, 66.40; H, 4.78; N, 11.06.

Found: C, 66.16; H, 4.86; N, 10.92.

MS (EI): 379 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (3H, s), 4.81 (1H, d,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 4.92 (1H, d,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 5.62 (1H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 7.13-7.18 (6H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 9.65 (1H, br. s), 12.01 (1H, br. s).

【0048】

## 実施例 8

4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ジメチルアミノカルボニル-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとN,N-ジメチルアセトアミドより実施例1と同様にして製造した。

融点: 229℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{17}ClN_4O_1/2H_2O$ : C, 58.99; H, 5.57; N, 17.20.

Found: C, 58.90; H, 5.46; N, 16.84.

MS (EI): 316 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.77 (3H, s), 2.72 (6H, s), 5.39 (1H, s), 7.10-7.22 (4H, m), 7.30 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 8.40 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

【0049】

実施例9

4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ヒドラジノカルボニル-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ジメチルアミノカルボニル-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (200mg) のアセトニトリル (20mL) 溶液にヒドラジン (200mg) を加え終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、析出した結晶を濾取し酢酸エチルで洗浄することにより、標題化合物 (150mg) を無色結晶として得た。

融点: 220℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{14}H_{14}ClN_5O_3/10H_2O$ : C, 54.39; H, 4.76; N, 22.65.

Found: C, 54.36; H, 4.56; N, 22.65.

MS (EI): 303 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.85 (3H, s), 3.20-3.80 (3H, br. s), 5.15 (1H, s), 6.8

1 (1H, s), 7.16-7.028 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 10.05-11.07 (2H, br).

【0050】

実施例 10

4, 7-ジヒドロ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-5-イソプロピルチオカルボニル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとアセト酢酸イソプロピルチオエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 192-194℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.43 (3H, s), 3.35 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.55 (1H, s), 7.04-7.15 (4H, m), 7.33 (1H, s), 9.81 (1H, br. s), 12.11 (1H, br. s).

【0051】

実施例 11

4, 7-ジヒドロ-6-メチル-5-ニトロ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 1-ニトロプロパン-2-オンより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 257-258℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.65 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 7.3 Hz and 7.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.87 (1H, br. s), 12.45 (1H, br. s).

【0052】

実施例 12

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-フェニル-6-トリフルオロメチル-2H-ピ

ラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

ベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 110-115℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{14}N_3O_2F_3 \cdot 1/2 H_2O$ : C, 55.49; H, 4.37; N, 12.13.

Found: C, 55.84; H, 4.70; N, 11.89.

MS (EI): 337 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.84 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.90 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 5.54 (1H, s), 7.13-7.17 (3H, m), 7.24-7.28 (3H, m), 9.78 (1H, br. s), 12.20 (1H, br. s).

IR (KBr): 3375, 3175, 3067, 1707, 1606, 1533, 1278, 1206, 1197, 1167  $cm^{-1}$ .

**【0053】**

## 実施例13

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-フルオロフェニル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 119-120℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{13}F_4N_3O_2$ : C, 54.09; H, 3.69; N, 11.84.

Found: C, 53.84; H, 3.57; N, 11.79.

MS (EI): 356 ( $M^{++1}$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.89 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 5.46 (1H, s), 7.11-7.20 (4H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 9.92 (1H, br. s), 12.27 (1H, br. s).

IR (KBr) : 3290, 3178, 3069, 1703, 1608, 1537, 1280, 1232, 1174, 1138, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

【0054】

実施例 14

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 171-172  $^{\circ}\text{C}$ .

MS (EI) : 371 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.91 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.50 (3H, br. s), 3.87 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.66 (1H, s), 6.26 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.27 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.65 (1H, br. s).  
IR (KBr) : 3297, 2935, 1730, 1624, 1550, 1479, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .

【0055】

実施例 15

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 144-146  $^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For :  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  : C, 55.59; H, 4.39; N, 11.44.

Found : C, 55.55; H, 4.38; N, 11.43.

MS (EI) : 367 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.94 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 3.89 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.51 (1H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and 7.4 Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.13 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and 7.4 Hz), 7.20 (1H, s), 9.70 (1H, br. s), 12.13 (1H, br. s).

IR (KBr) : 3431, 3173, 3067, 2993, 2924, 1689, 1610, 1527, 1286, 1226, 1145  $\text{cm}^{-1}$ .

### 【0056】

#### 実施例 16

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-トリフルオロメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 182-186°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_6$ : C, 50.38; H, 3.23; N, 10.37.

Found: C, 50.21; H, 3.15; N, 10.39.

MS (FAB) : 406 ( $\text{M}^++1$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.83 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.83 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.49 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.35-7.39 (2H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and 7.4 Hz), 7.66 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.97 (1H, br. s), 12.30 (1H, br. s).

IR (KBr) : 3339, 3177, 3067, 1711, 1608, 1537, 1313, 1280, 1182, 1141  $\text{cm}^{-1}$ .

### 【0057】

## 実施例 17

エチル 4-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-トリフルオロメ  
チル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

3-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸  
エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 144-145℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{13}N_3O_2F_3Cl$ : C, 51.69; H,  
3.52; N, 11.30.

Found: C, 51.33; H, 3.74; N, 11.10.

MS (EI): 371 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (3H,  
t,  $J=6.8$ Hz), 3.92 (2H, q,  $J=6.8$ Hz), 5.21 (1  
H, s), 7.11 (1H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.  
23 (1H, d,  $J=8.7$ Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 9.  
92 (1H, br. s), 12.30 (1H, br. s).

IR (KBr): 3321, 3178, 3070, 1703, 1610, 153  
5, 1278, 1224, 1184, 1145  $cm^{-1}$ .

【0058】

## 実施例 18

エチル 4-(4-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-トリフルオロメ  
チル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

4-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸  
エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 176-178℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{13}F_3N_3O_2Cl$ : C, 51.69; H,  
3.52; N, 11.30.

Found: C, 51.91; H, 3.77; N, 11.08.

MS (EI): 371 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (3H,

t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.92 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 9.87 (1H, br. s), 12.27 (1H, br. s).

IR (KBr): 3476, 3368, 3178, 3078, 1714, 1695, 1606, 1537, 1278, 1172, 1134  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0059】

##### 実施例 19

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

4-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 159-161°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ : C, 55.59; H, 4.39; N, 11.44.

Found: C, 55.49; H, 4.54; N, 11.33.

MS (EI): 367 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.99 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.68 (3H, s), 3.89 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.12 (1H, s), 6.82 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.22-7.24 (1H, m), 9.71 (1H, br. s), 12.19 (1H, br. s).

IR (KBr): 3323, 3231, 3173, 3067, 1699, 1610, 1535, 1510, 1302, 1248, 1184, 1145  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0060】

##### 実施例 20

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(4-エトキシカルボニルフェニル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート



4-エトキシカルボニルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 157-160℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 55.75; H, 4.43; N, 10.26.

Found: C, 55.68; H, 4.39; N, 10.43.

MS (FAB): 410 (M<sup>+</sup>+1).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=6.9Hz), 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 3.89 (2H, q, J=6.8Hz), 4.27 (2H, q, J=7.3Hz), 5.28 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.29 (2H, d, J=8.3Hz), 7.87 (2H, d, J=8.2Hz), 9.92 (1H, br. s), 12.28 (1H, br. s).

IR (KBr): 3393, 3188, 3082, 1692, 1612, 1539, 1284 cm<sup>-1</sup>.

【0061】

実施例21

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-3-メチル-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノ-5-メチルピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 165-168℃.

MS (EI): 385 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.81 (3H, s), 3.85 (2H, q, J=6.8Hz), 5.54 (1H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 9.79 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s)

IR (KBr) : 3263, 3194, 3080, 1668, 1591, 1520, 1286, 1232, 1149, 1095, 1062 cm<sup>-1</sup>.

【0062】

実施例 22

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(チオフェン-2-イル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

チオフェン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 157-161℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 49.27; H, 2.95; N, 12.31.

Found: C, 49.10; H, 3.28; N, 12.13.

MS (EI) : 343 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J=7.4Hz), 4.00 (2H, q, J=7.4Hz), 5.52 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=2.9Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.9Hz and 5.4Hz), 7.30 (1H, d, J=5.4Hz), 7.43 (1H, s), 9.96 (1H, br. s), 12.35 (1H, br. s).

IR (KBr) : 3350, 3240, 3180, 1693, 1612, 1535, 1396, 1371, 1304, 1153, 1093, 1057, 694 cm<sup>-1</sup>.

【0063】

実施例 23

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(チオフェン-3-イル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

チオフェン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 140-145℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{14}H_{12}F_3N_3O_2S$ : C, 49.27; H, 2.95; N, 12.31.

Found: C, 49.65; H, 2.64; N, 12.19.

MS (EI): 343 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.96 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.30 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, dd,  $J=2.9$  Hz and 4.8 Hz), 9.76 (1H, br. s), 12.25 (1H, br. s).

IR (KBr): 3356, 3182, 2982, 2932, 1689, 1614, 1537, 1304, 1224, 1153  $cm^{-1}$ .

【0064】

#### 実施例 24

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(1-ナフチル)-6-トリフルオロメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

ナフタレン-1-アルデヒド、3-アミノピラゾールとトリフルオロアセト酢酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 119-120℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{20}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$ : C, 60.45; H, 4.57; N, 10.57.

Found: C, 60.20; H, 4.77; N, 10.39.

MS (FAB): 388 ( $M^++1$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.69 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.73 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 6.04 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.26 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 8.33 (1H, s), 9.8

7 (1H, br. s), 12.14 (1H, br. s).

IR (KBr): 3173, 1670, 1606, 1138, 1095  $\text{cm}^{-1}$ .

【0065】

実施例 25

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-フェニル-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

ベンズアルデヒド (1.6 g)、3-アミノピラゾール (1.0 g) と 3-ケトヘキサン酸エチルエステル (1.9 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (720 mg) を無色結晶として得た。

融点: 139-141  $^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 60.54; H, 6.00; N, 9.63.

Found: C, 60.16; H, 5.60; N, 10.01.

MS (EI): 311 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94-0.95 (6H, m), 1.62 (2H, q,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 2.66-2.77 (2H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.83 (2H, q,  $J=6.8 \text{ Hz}$ ), 5.10 (1H, s), 6.25 (2H, s), 7.05-7.20 (6H, m), 9.37 (1H, br. s).

IR (KBr): 3337, 3042, 1699, 1593, 1467, 1539, 1361, 1203  $\text{cm}^{-1}$

【0066】

実施例 26

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-フルオロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 192-194℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{20}FN_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$ : C, 63.89; H, 6.26; N, 12.42.

Found: C, 63.85; H, 6.01; N, 12.36.

MS (EI): 329 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.71-2.83 (2H, m), 3.82 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.43 (1H, s), 7.05-7.11 (4H, m), 7.21 (1H, s), 9.48 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): 3265, 3198, 2964, 1591, 1514, 1224, 1209, 1093  $cm^{-1}$ .

【0067】

#### 実施例 27

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 202-205℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{20}ClN_3O_2$ : C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15.

Found: C, 62.28; H, 5.76; N, 12.37.

MS (FAB): 346 ( $M^++1$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.67-2.87 (2H, m), 3.78 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 5.58 (1H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.25 (1

H, s), 7.34 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.49 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): 3263, 3209, 3194, 3080, 1668, 1591, 1520, 1286, 1232, 1149, 1062, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0068】

##### 実施例 28

メチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸メチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 203-207°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.88; H, 5.53; N, 12.53.

Found: C, 60.73; H, 5.36; N, 12.14.

MS (EI): 331 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.64-1.66 (2H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 3.31 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.17-7.18 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.54 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): 3260, 3190, 1672, 1591, 1516, 1232  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0069】

##### 実施例 29

エチル 4-(2-ブロモフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-ブロモベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 223℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{20}BrN_3O_2$ : C, 55.40; H, 5.17; N, 10.77.

Found: C, 55.08; H, 5.14; N, 10.85.

MS (EI): 390 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.86 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.63-1.69 (2H, m), 2.71-2.74 (1H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.77 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.67 (1H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.10 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.22 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.28 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 9.50 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

【0070】

実施例 30

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 178℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{23}N_3O_2$ : C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91.

Found: C, 70.12; H, 7.35; N, 12.99.

MS (EI): 325 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 0.96 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.62-1.66 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.64-2.66 (1H, m), 2.76-2.79 (1H, m), 3.77 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.31 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 6.99-7

. 05 (3H, m), 7.18 (1H, s), 9.34 (1H, br. s), 11.87 (1H, br. s).

【0071】

実施例 31

エチル 4,7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 198-202℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2 \cdot 2H_2O$ : C, 58.76; H, 5.45; N, 10.81.

Found: C, 58.82; H, 5.92; N, 10.62.

MS (EI): 379 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.76 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 0.98 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.64-1.68 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.80 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.44 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.61 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 9.54 (1H, br. s), 11.99 (1H, br. s).

IR (KBr): 3265, 3198, 2964, 1591, 1514, 1224, 1209, 1093  $cm^{-1}$ .

【0072】

実施例 32

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 169℃.



Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{23}N_3O_3$ : C, 66.84; H, 6.79; N, 12.31.

Found: C, 66.58; H, 6.50; N, 12.34.

MS (EI): 341 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.66-1.68 (2H, m), 2.66-2.70 (1H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.80 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.85 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.76 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.14 (1H, s), 9.29 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

### 【0073】

#### 実施例 33

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-エトキシフェニル)-6-プロピル-2-ヒラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-エトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 203°C.

Anal. Calcd. For:  $C_{20}H_{25}N_3O_3$ : C, 67.58; H, 7.09; N, 11.82.

Found: C, 67.48; H, 7.06; N, 11.81.

MS (EI): 355 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.41 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.64-1.67 (2H, m), 2.68-2.71 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 3.79 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.03-4.05 (1H, m), 4.10-4.12 (1H, m), 5.48 (1H, s), 6.74 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and

d 7.4 Hz), 6.87 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.14 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

#### 【0074】

##### 実施例 34

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-プロポキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-プロポキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 205°C.

Anal. Calcd. For:  $C_{21}H_{27}N_3O_3$ : C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37.

Found: C, 68.05; H, 7.39; N, 11.35.

MS (EI): 369 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.84 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.05 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.64-1.67 (2H, m), 1.81-1.84 (2H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.77 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.92 (1H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.07 (1H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.52 (1H, s), 6.75 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 6.88 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.11 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

#### 【0075】

##### 実施例 35

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-イソプロピルオキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-イソプロピルオキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 210℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{21}H_{27}N_3O_3$ : C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37.

Found: C, 67.93; H, 7.39; N, 11.32.

MS (EI): 369 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.84 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.25 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.77 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.64-4.67 (1H, m), 5.45 (1H, s), 6.73 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 6.89-6.90 (3H, m), 7.15 (1H, s), 9.27 (1H, br. s), 11.77 (1H, br. s).

#### 【0076】

#### 実施例36

エチル 4-(2-ブトキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-ブトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 171℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{22}H_{29}N_3O_3$ : C, 68.90; H, 7.62; N, 10.96.

Found: C, 68.66; H, 7.63; N, 10.89.

MS (EI): 383 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.84 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.95-0.99 (6H, m), 1.52-1.80 (6H, m), 2.69-2.71 (1H, m), 1.76-1.80 (1H,

m), 3.77 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.95-3.98 (1H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.74 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 6.88-6.94 (2H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

### 【0077】

#### 実施例 37

エチル 4-(2-シクロペンチルオキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート  
2-シクロペンチルオキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点:  $195^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 69.85; H, 7.39; N, 10.62.

Found: C, 69.63; H, 7.28; N, 10.61.

MS (EI): 395 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.65-1.98 (8H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 3.76 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.89-4.93 (1H, m), 5.43 (1H, s), 6.72 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 6.88-6.93 (2H, m), 7.00 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 9.28 (1H, br. s), 11.77 (1H, br. s).

### 【0078】

#### 実施例 38

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-ベンジルオキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-ベンジルオキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 128℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{25}H_{27}N_3O_3$ : C, 71.92; H, 6.52; N, 10.06.

Found: C, 71.66; H, 6.73; N, 9.85.

MS (EI): 417 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.84 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.64-1.67 (2H, m), 2.70-2.73 (1H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.80 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.20 (2H, d,  $J=3.0$ Hz), 5.60 (1H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 6.96-7.03 (3H, m), 7.08 (1H, s), 7.35 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 9.30 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

【0079】

実施例39

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メチルチオベンズアルデヒド (20 g)、メルドラム酸 (19 g)、3-ケトヘキサン酸エチルエステル (21 g) と酢酸アンモニウム (11 g) の酢酸 (130 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去することにより無色結晶 (9.7 g) を得た。ジメチルホルムアミド (1.3 g) のクロロホルム (5 mL) 溶液に氷冷下オキシ塩化リン (1.7 mL)、得られた無色結晶 (1.5 g) のクロロホルム (10 mL) 溶液を加え終夜攪拌した。氷冷下、酢酸ナトリウム (18.5 g) 水溶液を加え1時間攪拌した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することによ

り、無色結晶 (0.9 g) を得た。得られた無色結晶 (0.9 g) のピリジン (10 mL) 溶液にヒドラジン (0.27 g) を加え 3 時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物 (230 mg) を無色結晶として得た。

融点: 198°C.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{23}N_3O_2S$ : C, 63.84; H, 6.49; N, 11.75.

Found: C, 63.56; H, 6.45; N, 11.64.

MS (EI): 357 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.67-2.71 (1H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 3.74 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.54 (1H, s), 6.99-7.06 (3H, m), 7.22-7.25 (2H, m), 9.38 (1H, br. s), 11.86 (1H, br. s).

【0080】

実施例 40

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルスルフィニルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メチルチオ)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート (100 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に -78°C でメタクロロ過安息香酸 (60 mg) を加え 30 分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去することにより無色結晶を得た。酢酸エチルより再結晶することにより標題化合物 (50 mg) を無色結晶として得た。

融点: 216°C.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{23}N_3O_3S$ : C, 61.10; H, 6.21; N, 11.25.

Found: C, 61.32; H, 6.18; N, 10.99.

MS (EI): 373 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64-1.68 (2H, m), 2.69-2.72 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.76-2.79 (1H, m), 3.90 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.36 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.20 (1H, s), 7.37-7.39 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 9.59 (1H, br. s), 12.04 (1H, br. s).

#### 【0081】

##### 実施例41

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-ニトロベンズアルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例3と同様にして製造した。

融点: 218°C.

Anal. Calcd. For: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.66; H, 5.66; N, 15.72.

Found: C, 60.25; H, 5.65; N, 15.44.

MS (EI): 356 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.80 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.59-1.64 (2H, m), 2.69-2.73 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.72 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.45 (1H, s), 7.28-7.33 (3H, m), 7.56 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.64 (1H, br. s), 10.07 (1H, br. s).

#### 【0082】

## 実施例 42

エチル 4-(2-シアノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-シアノベンズアルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 211°C.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{20}N_4O_2$ : C, 67.84; H, 5.99; N, 16.66.

Found: C, 67.49; H, 6.14; N, 16.23.

MS (EI): 336 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.61-1.67 (2H, m), 2.71-2.73 (1H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.80 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.48 (1H, s), 7.21-7.29 (2H, m), 7.28 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.70 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.63 (1H, br. s), 12.07 (1H, br. s).

【0083】

## 実施例 43

エチル 4-(2,3-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,3-ジフルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 207°C.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{19}F_2N_3O_2 \cdot 1/5 H_2O$ : C, 61.60; H, 5.57; N, 11.97.

Found: C, 61.41; H, 5.56; N, 11.59.

MS (EI): 347 ( $M^+$ ).



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.90-0.97 (6H, m), 1.60-1.66 (2H, m), 2.68-2.71 (1H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.83 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.45 (1H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and 7.4 Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.76 (1H, s), 9.55 (1H, br. s), 12.03 (1H, br. s).

#### 【0084】

##### 実施例44

エチル 4-(2,3-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,3-ジクロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 220°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 56.85; H, 5.04; N, 11.05.

Found: C, 56.35; H, 5.00; N, 11.01.

MS (EI): 380 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.66-1.69 (2H, m), 2.74-2.77 (1H, m), 2.82-2.86 (1H, m), 3.81 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.66 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and 7.4 Hz), 7.31 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.59 (1H, br. s), 12.04 (1H, br. s).

#### 【0085】

##### 実施例45

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

3-フルオロ-2-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケト

ヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 159-162℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{22}FN_3O_3 \cdot 10H_2O$ : C, 65.42; H, 6.53; N, 12.05.

Found: C, 65.56; H, 6.29; N, 12.40.

MS (EI): 343 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.64 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.67-2.84 (2H, m), 3.80 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.35 (1H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.23 (1H, s), 9.42 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

IR (KBr): 3265, 3193, 2966, 2934, 1668, 1591, 1520, 1466, 1240  $cm^{-1}$ .

#### 【0086】

##### 実施例 46

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2, 3-ジメトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2, 3-ジメトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 205-206℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{20}H_{25}N_3O_4$ : C, 64.67; H, 6.78; N, 11.31.

Found: C, 64.76; H, 6.81; N, 11.15.

MS (EI): 371 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, t,  $J=7.4$ Hz), 0.98 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.66-1.68 (2H, m), 2.68-2.70 (1H, m), 2.80-2.83 (

1 H, m), 3.77 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.80-3.85 (2 H, m), 5.44 (1 H, s), 6.58 (1 H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.76 (1 H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.88 (1 H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.11 (1 H, s), 9.32 (1 H, br. s), 11.83 (1 H, br. s).

#### 【0087】

##### 実施例47

エチル 4-(2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 236-238℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{19}ClF_3N_3O_2$ : C, 55.15; H, 4.63; N, 10.15.

Found: C, 55.07; H, 4.55; N, 10.13.

MS (EI): 413 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.97 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.65 (2 H, m), 2.70-2.90 (2 H, m), 3.65-3.85 (2 H, m), 5.72 (1 H, s), 7.29 (1 H, s), 7.41-7.42 (2 H, m), 7.59-7.61 (1 H, m), 9.62 (1 H, br. s), 12.05 (1 H, br. s).

#### 【0088】

##### 実施例48

エチル 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

MS (EI) : 363 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.67 (2H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 3.77 (2H, q, J=7.3Hz), 5.54 (1H, s), 7.08-7.13 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=2.5Hz and 8.8Hz), 9.53 (1H, br. s), 11.99 (1H, br. s) .

【0089】

実施例49

エチル 4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,5-ジフルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 168-169℃.

MS (EI) : 347 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.92-0.99 (6H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 2.67-2.71 (1H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 3.80-3.91 (2H, m), 4.03 (1H, q, J=6.8Hz), 5.40 (1H, s), 6.77-6.80 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.26 (1H, s), 9.59 (1H, br. s), 12.06 (1H, br. s) .

【0090】

実施例50

エチル 4-(2,5-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,5-ジクロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 162℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$ : C, 55.

54; H, 5.18; N, 10.79.

Found: C, 55.50; H, 5.50; N, 11.17.

MS (EI): 380 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.62-1.66 (2H, m), 2.64-2.67 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.81 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.55 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.61 (1H, br. s), 12.06 (1H, br. s).

【0091】

#### 実施例 51

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート  
5-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様に製造した。

融点: 164-167°C.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{22}FN_3O_3$ : C, 63.50; H, 6.

17; N, 11.69.

Found: C, 63.24; H, 6.09; N, 11.70.

MS (EI): 359 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.62-2.91 (2H, m), 3.79 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.85 (3H, s), 5.44 (1H, s), 6.33 (1H, dd,  $J=3.0$  Hz and 7.8 Hz), 6.83-6.91 (2H, m), 7.17 (1H, s), 9.41 (1H, br. s), 11.89 (1H, br. s).

IR (KBr) : 3252, 2955, 1657, 1510, 1232, 1074  $\text{cm}^{-1}$ .

【0092】

実施例 52

エチル 4-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-5-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 182°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : C, 60.72; H, 5.90; N, 11.18.

Found: C, 60.58; H, 5.88; N, 11.07.

MS (EI) : 375 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.99 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.64-1.69 (2H, m), 2.64-2.67 (1H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 3.79 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 5.44 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=2.9\text{Hz}$  and  $7.3\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 9.43 (1H, br. s), 11.91 (1H, br. s).

【0093】

実施例 53

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,5-ジメトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 169-170°C.

MS (EI) : 371 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.68–1.70 (2H, m), 2.49–2.54 (1H, m), 2.94–2.97 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.79–3.83 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.02 (1H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.43 (1H, s), 6.49 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$  and  $8.8\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

#### 【0094】

##### 実施例54

エチル 4-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2,6-ジフルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 185°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 60.67; H, 5.66; N, 11.79.

Found: C, 60.68; H, 5.46; N, 11.61.

MS (EI): 347 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90–0.97 (6H, m), 1.54–1.58 (2H, m), 2.51–2.54 (1H, m), 2.76–2.81 (1H, m), 3.82 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.53 (1H, s), 6.90 (2H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.3\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 9.50 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s).

#### 【0095】

##### 実施例55

エチル 4-(2,6-ジクロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル

2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2, 6-ジクロロベンズアルデヒドと 3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 39 と同様にして製造した。

融点: 202℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2 \cdot 10H_2O$ : C, 56.06; H, 5.12; N, 10.90.

Found: C, 56.28; H, 5.46; N, 10.78.

MS (EI): 380 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 0.92 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.57-1.62 (2H, m), 2.47-2.51 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.74 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 6.03 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.22 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.39 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 9.53 (1H, br. s), 11.93 (1H, br. s).

**【0096】**

## 実施例 56

エチル 4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと 3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 180-183℃.

MS (EI): 363 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (3H, t,  $J=6.9$ Hz), 0.94 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.56-1.61 (2H, m), 2.50-2.85 (2H, m), 3.80 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.75 (1H, s), 7.01-7.17 (4H, m), 9.52 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): 3265, 1591, 1518, 1456, 1228, 109



7 cm<sup>-1</sup>.

【0097】

実施例57

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(ピリジン-3-イル)-2H-  
-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート 2塩酸塩

ピリジン-3-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 251℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2HCl: C, 52.99; H, 5.76; N, 14.54.

Found: C, 52.99; H, 5.67; N, 14.44.

MS (EI): 312 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.09 (3H, t, J=7.3Hz), 1.52-1.61 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 5.24 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 8.31-8.35 (2H, m), 8.66-8.69 (2H, m), 10.35 (1H, br. s).

【0098】

実施例58

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(ピリジン-4-イル)-2H-  
-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート 2塩酸塩

ピリジン-4-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 266℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2HCl: C, 52.99; H, 5.76; N, 14.54.

Found: C, 52.63; H, 5.65; N, 14.69.

MS (EI): 312 (M<sup>+</sup>).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.12 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.52-1.59 (2H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 4.01 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.30 (1H, s), 7.76 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 8.72 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, br. s).

#### 【0099】

##### 実施例59

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(フラン-2-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

フラン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 108-111°C.

MS (EI): 301 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.05 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.58 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.66-2.72 (2H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.94 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.21 (1H, s), 5.78 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 6.23 (1H, s), 6.24 (2H, s), 7.75 (1H, s), 7.38 (1H, s), 9.42 (1H, br. s).

IR (KBr): 3207, 2962, 1703, 1479, 1348, 1205, 1076, 866  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0100】

##### 実施例60

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(フラン-3-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

フラン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 121-123℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{19}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$ : C, 57.54;

H, 5.55; N, 10.07.

Found: C, 57.14; H, 5.55; N, 10.37.

MS (EI): 301 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, t,  $J=7.4$ Hz), 1.55-1.57 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.36 (1H, br. s), 3.50 (2H, br. s), 3.97 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.06 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.24 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, s), 9.31 (1H, br. s).

IR (KBr): 3350, 2972, 1591, 1467, 1361, 1203, 1089  $cm^{-1}$ .

【0101】

実施例 61

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メチルフラン-3-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メチルフラン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 123-125℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{17}H_{21}N_3O_3 \cdot 5H_2O$ : C, 63.30

; H, 6.81; N, 13.03.

Found: C, 63.51; H, 6.64; N, 12.96.

MS (EI): 315 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.08 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.58-1.60 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.92 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 4.99 (1H, s), 5.96 (1

H, s), 7.21 (2H, s), 9.26 (1H, br. s), 11.91 (1H, br. s).

IR (KBr): 3265, 3198, 2964, 1591, 1514, 1224, 1209, 1093 cm<sup>-1</sup>.

【0102】

実施例 62

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(チオフェン-2-イル)-2  
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩  
チオフェン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 129-131°C.

Anal. Calcd. For: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·1/4 H<sub>2</sub>O: C, 54.85; H, 5.41; N, 9.59.

Found: C, 54.59; H, 5.22; N, 9.97.

MS (EI): 317 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.06 (3H, t, J=7.3Hz), 1.58-1.60 (2H, m), 2.72-2.74 (2H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.94 (2H, q, J=7.4Hz), 5.44 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.37 (1H, s), 9.50 (1H, br. s).

【0103】

実施例 63

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(3-メチルチオフェン-2-イル)-6-プロ  
ピル-2 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート  
3-メチルチオフェン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 125°C.

Anal. Calcd. For: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SH<sub>2</sub>O: C, 58.43; H

, 6.63; N, 12.02.

Found: C, 58.59; H, 6.33; N, 12.12.

MS (EI): 331 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.63 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.83-2.90 (2H, m), 3.88 (2H, q, J=7.3Hz), 5.42 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=4.9Hz), 7.02 (1H, d, J=5.4Hz), 7.29 (1H, s), 9.45 (1H, br. s), 11.98 (1H, br. s).  
IR (KBr): 3267, 3196, 2968, 1664, 1510, 1267, 1201, 1091 cm<sup>-1</sup>.

【0104】

#### 実施例64

エチル 4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

5-クロロチオフエン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 129-131℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 51.33; H, 4.74; N, 8.98.

Found: C, 51.34; H, 4.54; N, 9.03.

MS (EI): 351 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=7.3Hz), 1.10 (3H, t, J=6.9Hz), 1.59-1.61 (2H, m), 2.57-2.82 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 3.38 (1H, s), 3.98 (2H, q, J=6.9Hz), 5.36 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=3.9Hz), 6.80 (1H, d, J=3.4Hz), 7.42 (1H, s), 9.60

(1H, br. s).

IR (KBr): 3205, 2964, 2629, 1618, 1471, 1363, 1205, 1080, 889, 652 cm<sup>-1</sup>.

【0105】

実施例 65

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(チオフェン-3-イル)-2  
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩  
チオフェン-3-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 141-143°C.

Anal. Calcd. For: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.42  
; H, 5.35; N, 9.69.

Found: C, 54.17; H, 5.23; N, 9.66.

MS (EI): 317 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=7.3Hz), 1.03 (3H, t, J=6.8Hz), 1.59-1.61 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 3.91 (2H, q, J=6.8Hz), 5.22 (2H, s), 6.26 (2H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J=3.0Hz and 4.9Hz), 7.33 (1H, s), 12.0 (1H, br. s).

IR (KBr): 3346, 2980, 2611, 1697, 1467, 1361, 1205, 1087 cm<sup>-1</sup>.

【0106】

実施例 66

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-1-イル)-6-プロピル-2  
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート  
ナフタレン-1-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 182℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{22}H_{23}N_3O_2$ : C, 73.11; H, 6.41; N, 11.63.

Found: C, 72.95; H, 6.47; N, 11.40.

MS (EI): 361 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.62 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.00 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.69-1.73 (2H, m), 2.73-2.76 (1H, m), 2.84-2.87 (1H, m), 3.67 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.95 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.23 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=7.3$ Hz and 7.4Hz), 7.65 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.88 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 8.40 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 9.45 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

【0107】

実施例67

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(ナフタレン-2-イル)-6-プロピル-2  
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩  
ナフタレン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 136-138℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{22}H_{23}N_3O_2C_4H_4O_4 \cdot 1/4 H_2O$ : C, 64.79; H, 5.75; N, 8.72.

Found: C, 64.86; H, 5.57; N, 8.99.

MS (EI): 361 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92-0.98 (6H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 3.80 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5

. 27 (1H, s), 6.25 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.41-7.43 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.73-7.77 (2H, m), 9.47 (1H, br. s).  
IR (KBr): 3202, 2962, 1701, 1464, 1359, 1222  $\text{cm}^{-1}$ .

**【0108】**

## 実施例 68

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシナフタレン)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシナフタレン-1-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 188-191°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2/5 \text{H}_2\text{O}$ : C, 69.29; H, 6.52; N, 10.54.

Found: C, 69.35; H, 6.62; N, 10.21.

MS (EI): 391 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.71 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.62-1.63 (2H, m), 2.49-2.86 (2H, m), 3.61 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.97 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.16-7.51 (3H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.43 (1H, br. s), 11.77 (1H, br. s).

IR (KBr): 3258, 1655, 1593, 1082  $\text{cm}^{-1}$ .

**【0109】**

## 実施例 69

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート



2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 194-196℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{20}H_{23}N_3O_3$ : C, 67.97; H, 6.56; N, 11.89.

Found: C, 67.97; H, 6.68; N, 11.77.

MS (EI): 353 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.66 (2H, m), 2.67-2.70 (1H, m), 2.82-2.84 (1H, m), 3.15 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.83-3.86 (2H, m), 4.55-4.58 (2H, m), 5.29 (1H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 6.72 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.20 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 11.86 (1H, br. s).

【0110】

実施例 70

エチル 4-(5-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

5-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 200-210℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{20}H_{22}BrN_3O_3$ : C, 55.57; H, 5.13; N, 9.72.

Found: C, 55.23; H, 5.09; N, 9.89.

MS (EI): 432 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.93-0.98 (6H, m), 1.64 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, m), 2.88-2.90 (1H, m), 3.16 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 3.85-3.87 (2H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.22 (1H, s), 9.44 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

【0111】

実施例 71

エチル 4-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾ[b]フラン-7-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾフラン-7-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25と同様にして製造した。

融点: 155-158℃.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ : C, 57.95; H, 5.45; N, 8.11.

Found: C, 57.57; H, 5.28; N, 8.47.

MS (EI): 401 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.94 (6H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.03 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.65 (2H, m), 2.40-2.73 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.50 (3H, br. s), 3.84 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.05 (1H, m), 5.23 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, br. s).

IR (KBr): 3207, 2976, 1589, 1462, 1201, 1082  $\text{cm}^{-1}$ .

【0112】

## 実施例 72

エチル 4-(2H-1-ベンゾピラン-8-イル)-4,7-ジヒドロ-6-  
プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2H-1-ベンゾピラン-8-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステル  
より実施例39と同様にして製造した。

融点: 194℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{21}H_{23}N_3O_3$ : C, 69.02; H, 6.34; N, 11.50.

Found: C, 68.60; H, 6.43; N, 11.25.

MS (EI): 194 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.64-1.68 (2H, m), 2.62-2.66 (1H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.81 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.85 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz and 9.8 Hz), 5.39 (1H, s), 5.89 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 6.67-6.80 (3H, m), 7.18 (1H, s), 9.31 (1H, br. s), 11.86 (1H, br. s).

【0113】

## 実施例 73

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-  
-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボ  
キシレート

3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン-8-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸  
エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 208℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{21}H_{25}N_3O_{3.5}$ : C, 67.01; H, 6.96; N, 11.16.

Found: C, 67.41; H, 6.84; N, 10.93.

MS (EI) : 367 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 1.92-1.96 (2H, m), 2.67-2.82 (4H, m), 3.80 (2H, q, J=7.3Hz), 4.22-4.26 (2H, m), 5.41 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 6.71-6.75 (2H, m), 7.17 (1H, s), 9.25 (1H, br. s), 11.80 (1H, br. s) .

【0114】

実施例74

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(キノリン-4-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

キノリン-4-アルデヒドと3-ケトヘキサノ酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 198℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2/5H<sub>2</sub>O: C, 68.24; H, 6.22; N, 15.16.

Found: C, 68.39; H, 6.04; N, 14.83.

MS (EI) : 362 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.61 (3H, t, J=7.3Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3Hz), 1.68-1.72 (2H, m), 2.76-2.78 (1H, m), 2.86-2.89 (1H, m), 3.66-3.68 (2H, m), 5.97 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=4.4Hz), 7.65 (1H, d, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.74 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.99 (1H, d, J=7.3Hz), 8.48 (1H, d, J=7.8Hz), 8.73 (1H, d, J=4.4Hz), 9.61 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s) .

【0115】

## 実施例75

エチル 4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-4,7-ジヒドロ-6-  
プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

ベンゾ[b]チオフェン-3-アルデヒドと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 222℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{20}H_{21}N_3O_2S$ : C, 65.37; H, 5.76; N, 11.44.

Found: C, 65.11; H, 5.31; N, 11.83.

MS (EI): 238 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.64 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.20 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.56-1.58 (2H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 4.11 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 4.89 (1H, s), 7.42-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.96-8.01 (2H, m), 10.32 (1H, br. s), 12.13 (1H, br. s)

【0116】

## 実施例76

エチル 4-(2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル)-4,7-ジ  
ヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキ  
シレート

2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例39と同様にして製造した。

融点: 207℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{19}N_5O_3$ : C, 61.18; H, 5.42; N, 19.82.

Found: C, 61.06; H, 5.50; N, 19.66.

MS (EI): 353 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.77 (3H,

t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.72–2.77 (1H, m), 2.82–2.86 (1H, m), 3.79 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.68 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 7.51 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and 7.4 Hz), 7.78 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.66 (1H, br. s), 12.01 (1H, br. s).

# 【0117】

## 実施例77

エチル 4-(1,3-ベンズジオキサゾール-4-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

1,3-ベンズジオキサゾール-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 203–207℃.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.89; H, 5.98; N, 11.76.

Found: C, 63.72; H, 5.86; N, 12.01.

MS (EI): 355 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.94 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.96 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.61–1.67 (2H, m), 2.64–2.82 (2H, m), 3.80–3.88 (2H, m), 5.28 (1H, s), 5.99 (1H, s), 6.00 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 6.65 (1H, s), 6.65–6.69 (1H, m), 7.25 (1H, s), 9.40 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

IR (KBr): 3265, 3188, 2962, 1662, 1587, 1514, 1462, 1253, 1215, 1066  $\text{cm}^{-1}$ .

# 【0118】

## 実施例78

エチル 4-(6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

MS (EI) : 430 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.18 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.62-1.64 (2H, m), 2.66-2.82 (2H, m), 2.99 (2H, s), 3.80 (2H, t, J=7.3Hz), 5.32 (1H, s), 6.01 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.32 (1H, s), 7.14 (1H, s), 9.31 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s) .

IR (KBr) : 3281, 2974, 1672, 1599, 1520, 1207, 1155, 1091 cm<sup>-1</sup>.

【0119】

実施例79

エチル 4-(6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2, 4-トリメチル-1, 4-ベンゾオキサジン-8-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2, 4-トリメチル-1, 4-ベンゾオキサジン-8-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

MS (EI) : 444 (M<sup>+</sup>) .

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20 (6H, s), 1.35 (3H, s), 1.63-1.65 (2H, m), 2.83 (2H, s), 3.00 (2H, q, J=7.3Hz), 5.34 (1H, s),

6.26 (2H, s), 6.43 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.13 (1H, s), 9.33 (1H, s), 11.82 (1H, br. s).

IR (KBr): 3273, 2974, 1666, 1597, 1518, 1458, 1259, 1211  $\text{cm}^{-1}$ .

【0120】

実施例 80

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイン酸塩

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例25と同様にして製造した。

融点: 147-149°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ : C, 59.37; H, 5.60; N, 8.66.

Found: C, 59.12; H, 5.63; N, 8.57.

MS (EI): 369 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.02 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.60 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 2.64-2.68 (2H, m), 3.50 (2H, br. s), 3.86 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.14 (4H, s), 4.99 (1H, s), 6.26 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.21 (1H, s), 11.97 (1H, br. s).

IR (KBr): 3211, 2694, 2878, 2658, 1697, 1506, 1466, 1363, 1302, 1082  $\text{cm}^{-1}$ .

【0121】

実施例 81

エチル 4-(ベンゾ [b] フラン-2-イル)-4,7-ジヒドロ-6-プロ



ピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート マレイ  
ン酸塩

ベンゾ [b] フラン-2-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 25 と同様にして製造した。

融点: 123-125℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{20}H_{21}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$ : C, 61.19; H, 5.43; N, 8.92.

Found: C, 61.02; H, 5.41; N, 9.27.

MS (EI): 351 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.02 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.63 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 2.73-2.76 (2H, m), 3.50 (3H, br.s), 3.93 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.36 (1H, s), 6.24 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 9.51 (1H, br.s).

IR (KBr): 3190, 3080, 2962, 1705, 1581, 1454, 1359, 1195, 883  $cm^{-1}$ .

【0122】

実施例 82

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-エチル-2H-  
ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトペンタン酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 213℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$ : C, 61.54; H, 5.47; N, 12.66.

Found: C, 61.54; H, 5.46; N, 12.68.

MS (EI): 331 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H,

t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.21 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.78-2.84 (2H, m), 3.78 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.58 (1H, s), 7.07-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.52 (1H, br. s), 11.97 (1H, br. s).

### 【0123】

#### 実施例83

エチル 6-ブチル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘプタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点:  $209^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.79; H, 6.21; N, 11.56.

Found: C, 62.78; H, 6.11; N, 11.45.

MS (EI): 359 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.92 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.36-1.42 (2H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 2.72-2.76 (1H, m), 2.83-2.86 (1H, m), 3.78 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.58 (1H, s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.49 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s).

### 【0124】

#### 実施例84

メチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-メトキシメチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-メトキシアセト酢酸メチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 160℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{16}H_{16}ClN_3O_3$ : C, 57.33; H, 4.83; N, 12.59.

Found: C, 57.53; H, 4.86; N, 12.58.

MS (EI): 333 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.08-7.13 (2H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 9.14 (1H, br. s), 12.08 (1H, br. s).

【0125】

実施例85

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-フェニル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとベンゾイルアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 214℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{21}H_{18}ClN_3O_2 \cdot 3/10 H_2O$ : C, 65.47; H, 4.87; N, 10.91.

Found: C, 65.29; H, 4.73; N, 10.93.

MS (EI): 379 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.57 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.52 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.65 (1H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.27 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.37-7.40 (8H, m), 9.53 (1H, br. s), 12.04 (1H, br. s).

## 【0126】

## 実施例 86

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート  
2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと(4-メトキシベンゾイル)酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 211℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{22}H_{20}ClN_3O_3$ : C, 64.47; H, 4.92; N, 10.25.

Found: C, 64.30; H, 5.00; N, 10.24.

MS (EI): 409 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.64 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.56 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.79 (3H, s), 5.63 (1H, s), 6.95 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 9.45 (1H, br. s), 12.03 (1H, br. s).

## 【0127】

## 実施例 87

エチル 4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-(チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート  
2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと(チオフェン-2-カルボニル)酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 200℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{19}H_{16}ClN_3O_2S$ : C, 59.14; H, 4.18; N, 10.89.

Found: C, 59.04; H, 4.31; N, 11.14.

MS (EI): 385 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.02 (3H,

t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.04 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.16 (1H, s), 6.58 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.18–7.70 (7H, m), 9.60 (1H, br. s), 12.74 (1H, br. s).

**【0128】**

## 実施例88

エチル 6-ベンジル-4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-フェニルアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 247°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\cdot\frac{1}{5}\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.48; H, 5.17; N, 10.57.

Found: C, 66.30; H, 5.17; N, 10.37.

MS (EI): 393 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.81 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.76 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.25 (2H, s), 5.65 (1H, s), 7.06–7.41 (10H, m), 9.68 (1H, br. s), 12.01 (1H, br. s).

**【0129】**

## 実施例89

エチル 4,7-ジヒドロ-6-エチル-4-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトペンタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 169°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\frac{1}{10}\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.97; H, 6.54; N, 12.63.

Found: C, 64.86; H, 6.84; N, 12.33.

MS (EI): 327 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.18 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.73–2.76 (1H, m), 2.81–2.85 (1H, m), 3.74 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 5.46 (1H, s), 6.76 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 6.89–6.94 (2H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 9.32 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

### 【0130】

#### 実施例 90

エチル 6-ブチル-4,7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘプタン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点:  $190^\circ\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 65.91; H, 7.19; N, 11.53.

Found: C, 65.92; H, 7.07; N, 11.88.

MS (EI): 355 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.93 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.38–1.44 (2H, m), 1.59–1.64 (2H, m), 2.64–2.68 (1H, m), 2.85–2.90 (1H, m), 3.81 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.76 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 6.89–6.94 (2H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 9.29 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

### 【0131】

#### 実施例 91

メチル 4, 7-ジヒドロ-6-メトキシメチル-4-(2-メトキシフェニル)  
-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-メトキシアセト酢酸メチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 186℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{17}H_{19}N_3O_4 \cdot 1/5 H_2O$ : C, 61.32; H, 5.87; N, 12.62.

Found: C, 61.34; H, 5.84; N, 12.52.

MS (EI): 329 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.46 (1H, s), 6.77 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz and 7.4 Hz), 7.22 (1H, s), 8.94 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

【0132】

実施例92

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニル-2  
H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールとベンゾイル酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 195℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{22}H_{21}N_3O_3$ : C, 70.38; H, 5.64; N, 11.19.

Found: C, 70.41; H, 5.71; N, 11.27.

MS (EI): 375 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.55 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.53 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.88 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz a

nd 7.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J=7.3 Hz and 7.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.23 (1H, s), 7.37-7.40 (5H, m), 9.33 (1H, br. s), 11.90 (1H, br. s).

### 【0133】

#### 実施例93

4-(2-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロ-5-ニトロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと1-ニトロペンタン-2-オンより実施例1と同様にして製造した。

融点: 228℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.52; H, 4.74; N, 17.58.

Found: C, 56.26; H, 4.91; N, 17.64.

MS (EI): 318 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.70-1.73 (2H, m), 2.89-2.91 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 5.90 (1H, s), 7.09-7.21 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.44 (1H, s), 10.84 (1H, br. s), 12.43 (1H, br. s).

### 【0134】

#### 実施例94

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと1-シアノペンタン-2-オンより実施例1と同様にして製造した。

融点: 248℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>: C, 64.32; H, 5.



06; N, 18.75.

Found: C, 64.49; H, 5.18; N, 18.81.

MS (EI): 298 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.95 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.64–1.70 (2H, m), 2.38–2.42 (2H, m), 5.36 (1H, s), 7.23–7.26 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.83 (1H, br. s), 12.15 (1H, br. s).

#### 【0135】

##### 実施例 95

4-(2-クロロフェニル)-5-シアノ-4,7-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと(4-メトキシベンゾイル)アセトニトリルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 124°C.

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_8/5\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.34; H, 4.68; N, 14.31.

Found: C, 61.32; H, 4.88; N, 14.31.

MS (EI): 362 ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.81 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.04 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.35–7.39 (4H, m), 7.45 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.99 (1H, br. s), 12.22 (1H, br. s).

#### 【0136】

##### 実施例 96

4-(2-クロロフェニル)-2,4,7,8-テトラヒドロフラノ[3,4-b]ピラゾロ[4,3-e]ピリジン-5-オン

2-クロロベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと4-クロロアセト酢酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点:  $>270^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 2/5 \text{H}_2\text{O}$ : C, 57.02; H, 3.69; N, 14.25.

Found: C, 57.13; H, 3.39; N, 14.38.

MS (FAB): 288 ( $\text{M}^++1$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.91 (2H, dd,  $J=5.6\text{ Hz}$  and  $26.6\text{ Hz}$ ), 5.34 (1H, s), 7.15–7.24 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.31 (1H, br. s), 12.20 (1H, br. s).

IR (KBr): 3167, 2966, 1722, 1637, 1608, 1510, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

【0137】

実施例97

5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピルースピロ[ベンゾ[b]チオフェン-3(2H), 4'-2'H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン]-1-オキシド

2-メチルチオベンズアルデヒド (62 g)、メルドラム酸 (58.7 g)、3-ケトヘキサン酸エチルエステル (64.4 g) と酢酸アンモニウム (40 g) の酢酸 (400 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去することにより無色結晶 (40.2 g) を得た。ジメチルホルムアミド (26.3 g) のクロロホルム (100 mL) 溶液に氷冷下オキシ塩化リン (33.6 mL)、得られた無色結晶 (30 g) のクロロホルム (200 mL) 溶液を加え終夜攪拌した。氷冷下、酢酸ナトリウム (370 g) 水溶液を加え1時間攪拌した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、無色結晶を得た。得られた無色結晶のアセトン (500 mL)

L) 溶液に硝酸二アンモニウムセリウム (42 g) を加え 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し溶媒を減圧留去することにより無色結晶を得た。得られた無色結晶のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  でメタクロロ過安息香酸 (12 g) を加え 30 分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去することにより無色結晶を得た。酢酸エチルより再結晶することにより無色結晶 (15 g) を得た。得られた無色結晶のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  でリチウムジイソプロピルアミド (2.5 当量) を加えた直後、メタノール、塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去することにより油状物を得た。得られた油状物のピリジン (50 mL) 溶液にヒドラジン (4.2 g) を加え 2 時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物 (0.8 g) を無色結晶として得た。

融点:  $246^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 61.44; H, 5.70; N, 11.31.

Found: C, 61.58; H, 5.81; N, 11.16.

MS (EI): 371 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.70 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.96 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.63–1.68 (2H, m), 2.67–2.76 (2H, m), 3.07 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.05–7.09 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.83 (1H, br. s), 12.11 (1H, br. s).

【0138】

実施例 98

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-プロピル-  
2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

2-メトキシベンズアルデヒド (15 g)、メルドラム酸 (16 g)、3-ケトヘキサン酸エチルエステル (17.4 g) と酢酸アンモニウム (9.4 g) の酢酸 (110 mL) 溶液を終夜、加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去することにより無色結晶 (8.0 g) を得た。得られた無色結晶 (5.2 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液にエタンジチオール (20 mL)、塩化アルミニウム (32 g) を加え2時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液により中和した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、無色結晶 (2.0 g) を得た。ジメチルホルムアミド (1.9 g) のクロロホルム (10 mL) 溶液に氷冷下オキシ塩化リン (2.5 mL)、得られた無色結晶のクロロホルム (20 mL) 溶液を加え終夜攪拌した。氷冷下、酢酸ナトリウム (27 g) 水溶液を加え1時間攪拌した後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、無色油状物 (1.4 g) を得た。得られた無色油状物のピリジン (10 mL) 溶液にヒドラジン (0.7 g) を加え2時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物 (0.2 g) を無色結晶として得た。

融点: 177℃

Anal. Calcd. For:  $C_{18}H_{21}N_3O_3$ : C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84.

Found: C, 65.96; H, 6.21; N, 12.66.

MS (EI): 327 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.56-1.59 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.76 (2H, q,

$J = 7.3 \text{ Hz}$ ),  $5.50$  (1H, s),  $7.28-7.33$  (3H, m),  $7.63$  (1H, dd,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  and  $7.4 \text{ Hz}$ ),  $7.76$  (1H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ),  $9.64$  (1H, br. s),  $9.68$  (1H, br. s),  $10.12$  (1H, br. s).

**【0139】**

## 実施例 99

エチル 4-(2-アミノフェニル)-4,7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

エチル 4,7-ジヒドロ-4-(2-ニトロフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキシレート (1.86 g) のメタノール (30 mL) 溶液に 5%パラジウム炭素 (500 mg) を加え 10 気圧、3 時間攪拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素を除いた後、溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより、標題化合物 (120 mg) を無色結晶として得た。

融点:  $179^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 66.24; H, 6.79; N, 17.17.

Found: C, 65.96; H, 6.62; N, 17.16.

MS (EI): 326 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 1.58-1.64 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.78 (2H, q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 5.52 (1H, s), 6.35-6.38 (2H, br), 7.28-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  and  $7.4 \text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 9.58 (1H, br. s), 11.48 (1H, br. s).

**【0140】**

上記実施例と同様の方法により、以下の化合物を合成することができる。

## 実施例 100

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(2-エチルフェニル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

## 実施例 101

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2-プロピルフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

## 実施例 102

エチル 4-(2-ブチルフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

## 【0141】

## 実施例 103

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-(インダン-4-イル)-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

インダン-4-アルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例1と同様にして製造した。

融点: 181-183℃.

Anal. Calcd. For:  $C_{21}H_{25}N_3O_2$ : C, 71.77; H, 7.17; N, 11.96.

Found: C, 71.66; H, 7.14; N, 11.88.

MS (EI): 351 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 0.90 (3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.62 (2H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.52-3.10 (6H, m), 3.77 (2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.17 (1H, s), 6.81 (1H, d,  $J=6.8$ Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.14 (1H, s), 9.33 (1H, br. s), 11.87 (1H, br. s).

## 【0142】

## 実施例 104

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒド

ロナフタレン-5-イル)-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

#### 実施例 105

エチル 4-(ベンゾ [b] フラン-7-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

#### 実施例 106

エチル 4-(ベンゾ [b] チオフェン-7-イル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

#### 【0143】

#### 実施例 107

5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピルスピロ [ベンゾ [b] チオフェン-3 (2H), 4'-2' H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン]

5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピルスピロ [ベンゾ [b] チオフェン-3 (2H), 4'-2' H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン]-1-オキシド (100mg) の四塩化炭素 (20mL) 溶液にヨウ化トリメチルシラン (0.1g) を加え 30 分間加熱撹拌した。空冷後、クロロホルムで抽出し溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (20mg) を無色結晶として得た。

融点: 147℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64.20; H, 5.95; N, 11.82.

Found: C, 64.18; H, 6.14; N, 11.56.

MS (EI): 355 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.73 (3H, t, J=7.3Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.67 (2H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 3.03 (1H, d, J=10.2Hz), 3.72 (2H, q, J=7.3Hz), 4.03 (1H

, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ )、6.69 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$  and  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.65 (1H, br. s), 11.96 (1H, br. s).

## 【0144】

## 実施例 108

エチル 4, 7-ジヒドロ-4-メチル-4-フェニル-6-プロピル-2 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボキシレート

5'-エトキシカルボニル-4', 7'-ジヒドロ-6'-プロピル-スピロ [ベンゾ [b] チオフェン-3 (2H), 4'-2' H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン] -1-オキシド (100 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下、リン酸水素二ナトリウム (1.2 g)、メタノール (5 mL) を加え、さらに 10% ナトリウムアマルガム (3.0 g) を加えた。5 時間攪拌した後セライト濾過し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (8:2)) で精製することにより、標題化合物 (80 mg) を無色結晶として得た。

融点:  $207^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calcd. For:  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91.

Found: C, 69.89; H, 7.18; N, 12.99.

MS (EI): 325 ( $\text{M}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.71 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.96 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.64-1.68 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.48-2.56 (2H, m), 3.71 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.73-7.01 (5H, m), 7.10 (1H, s), 9.71 (1H, br. s), 11.87 (1H, br. s).

## 【0145】



## 実施例 109

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2, 3, 5-トリクロロフェニル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

## 実施例 110

エチル 4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b]オキセピン-9-イル)-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

## 【0146】

## 実施例 111

エチル 4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-4, 7-ジヒドロ-6-プロピル-2H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボキシレート

3-クロロ-2-メチルベンズアルデヒド、3-アミノピラゾールと3-ケトヘキサン酸エチルエステルより実施例 1 と同様にして製造した。

融点: 185℃.

Anal. Calcd. For: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.42; H, 6.16; N, 11.68.

Found: C, 63.37; H, 6.12; N, 11.65.

MS (EI): 359 (M<sup>+</sup>).

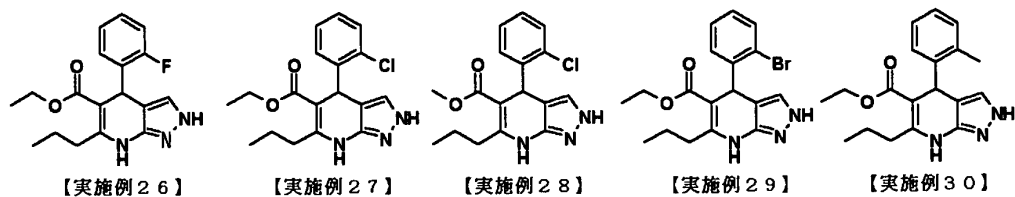
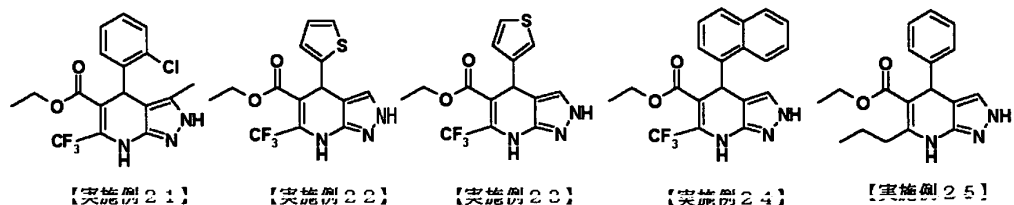
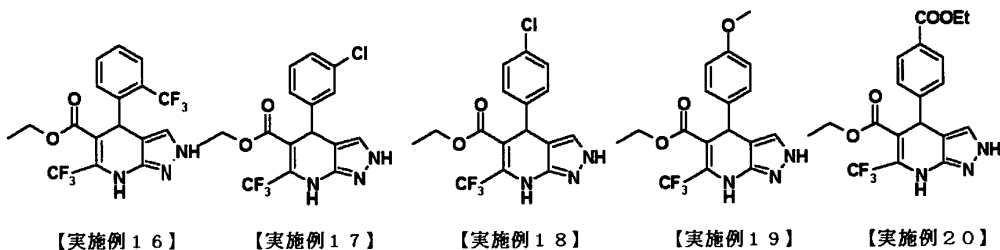
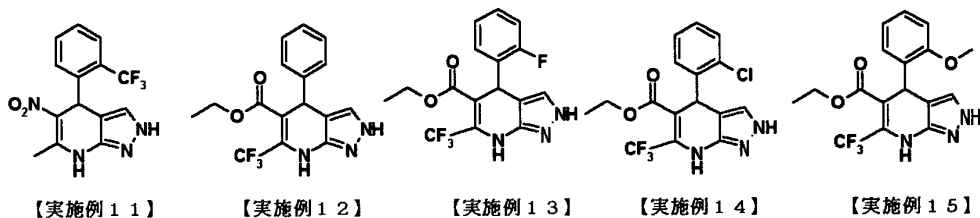
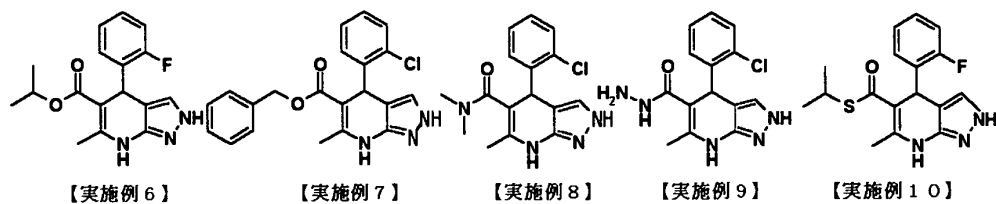
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.66 (2H, m), 2.67-2.69 (1H, m), 2.74-2.78 (1H, m), 3.78 (2H, q, J=7.3Hz), 5.39 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=7.3Hz), 7.04 (1H, dd, J=7.3Hz and 7.4Hz), 7.12 (1H, d, J=7.3Hz), 7.24 (1H, s), 9.44 (1H, br. s), 11.94 (1H, br. s).

## 【0147】

上記実施例化合物の構造式は次の化13～化17に示す通りである。

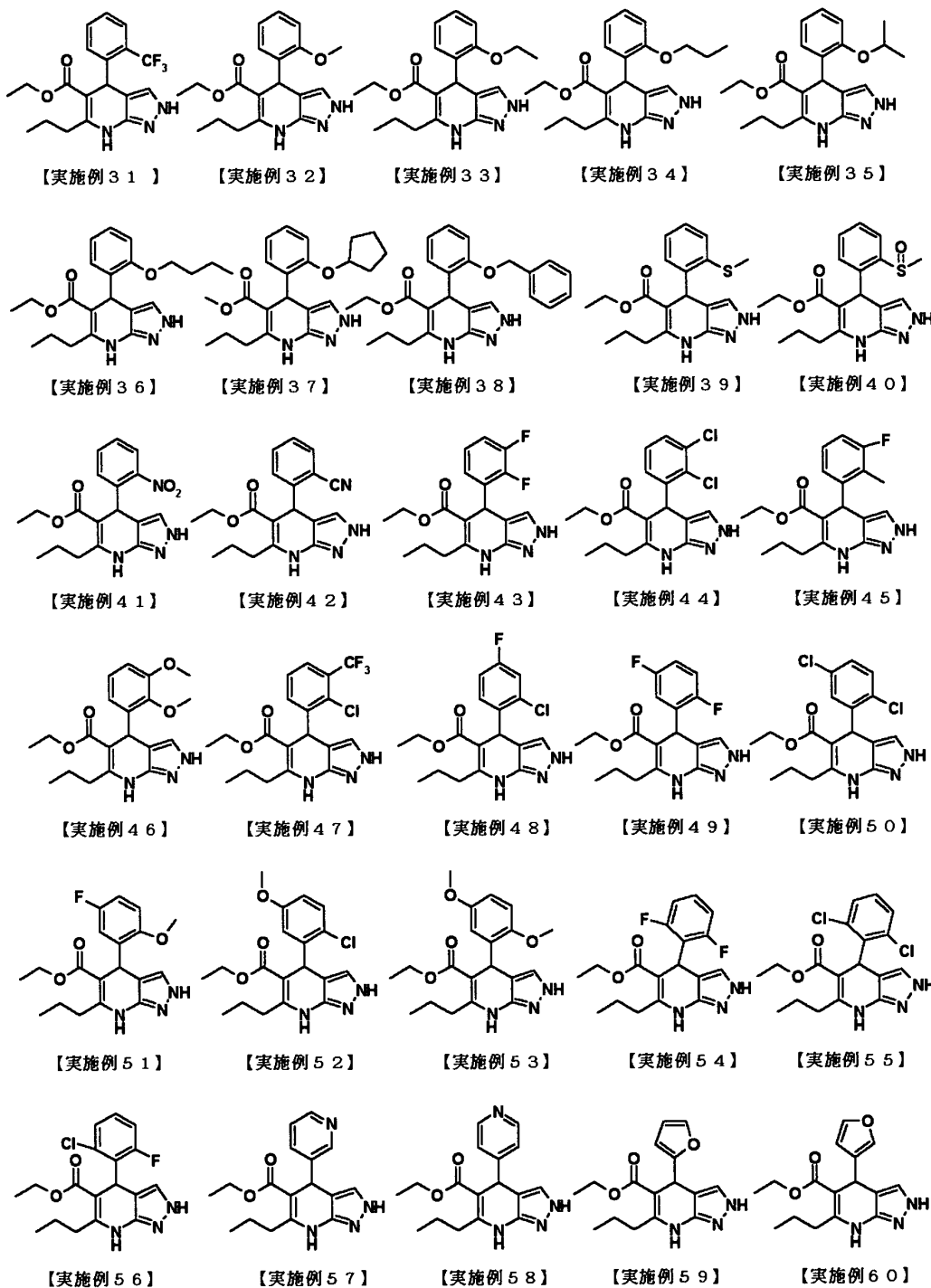
## 【0148】

## 【化13】



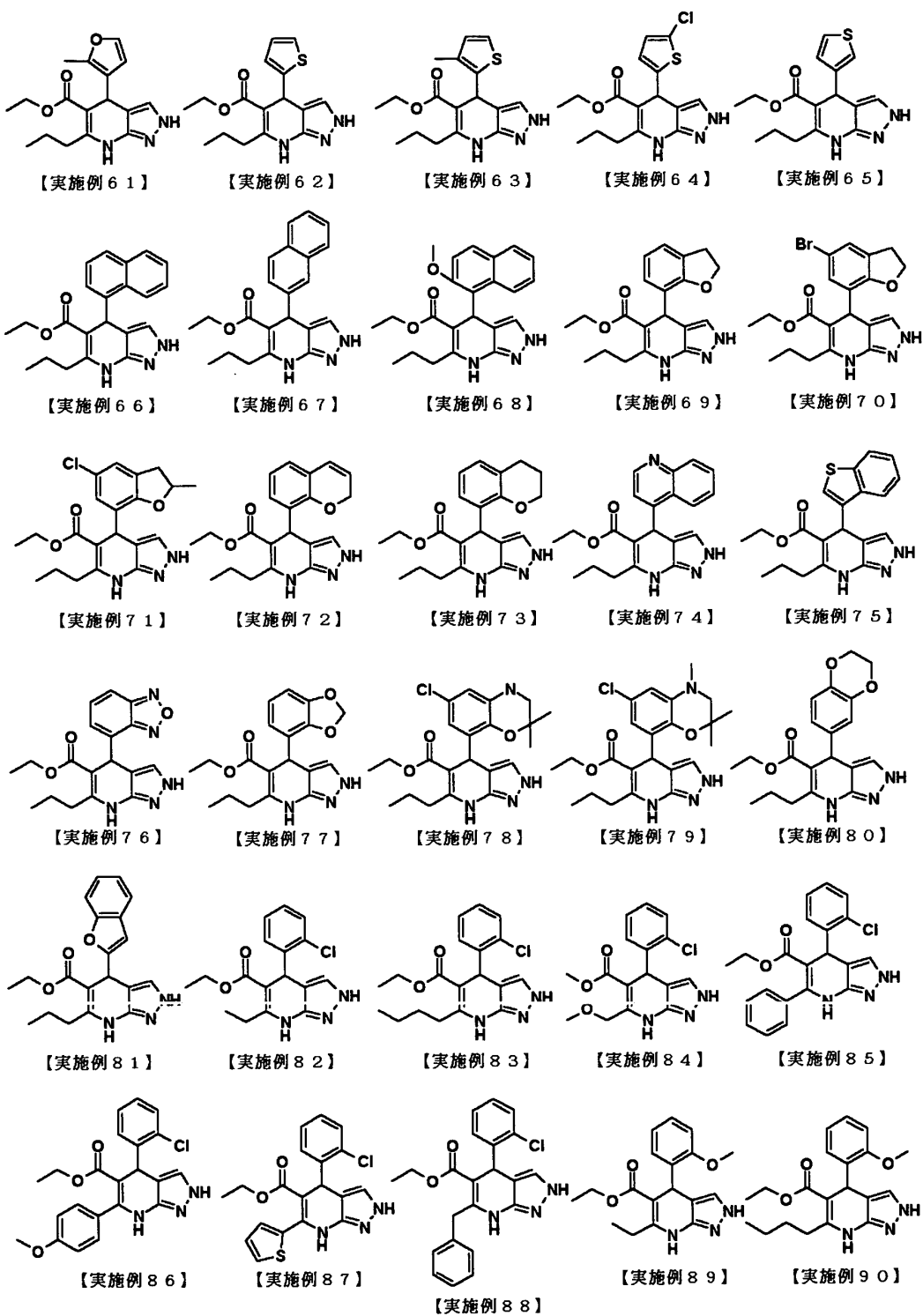
## 【0149】

## 【化 14】



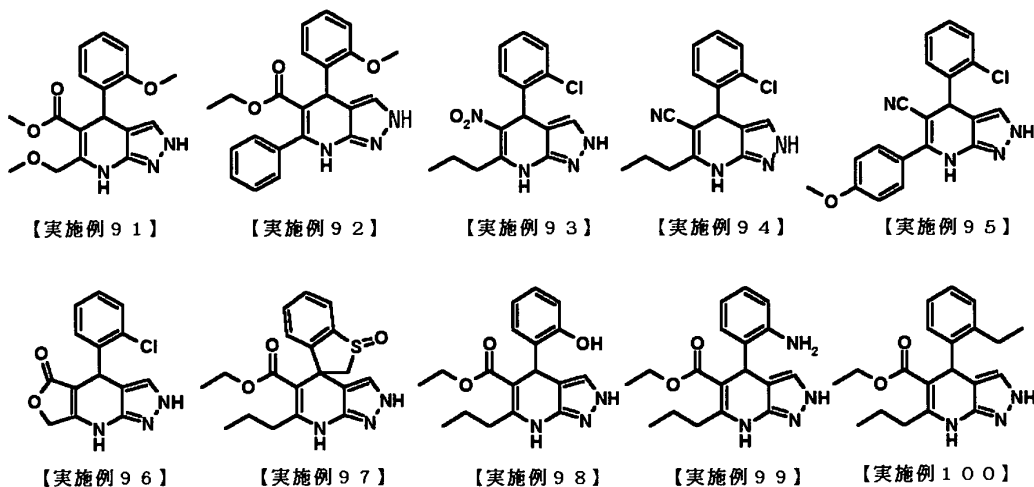
## 【0150】

## 【化15】



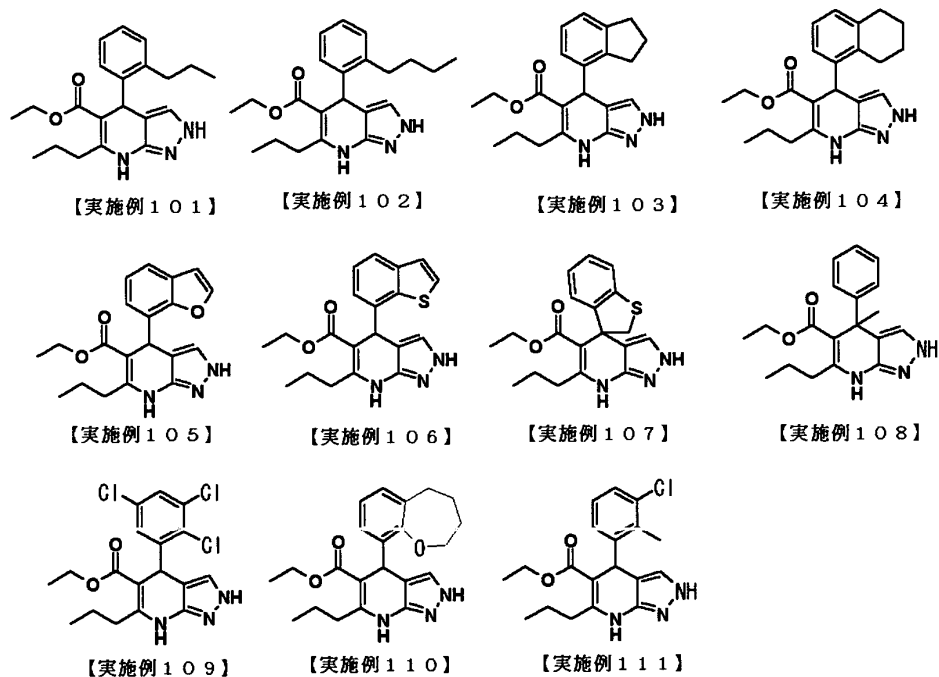
## 【0151】

## 【化16】



## 【0152】

## 【化17】



## 【0153】

## 製剤処方例 1

実施例 1 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50℃で乾燥後、2

4メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース11部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得た。

#### 製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得た。

#### 【0154】

本発明化合物のグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ (GSK-3 $\beta$ ) に対する作用は次のようにして評価され、確認されたものである。

#### 試験例1: GSK-3 $\beta$ 阻害作用

1%ジメチルスルホキシドを含むGSK-3 $\beta$ 緩衝溶液(20mmol/L・トリス塩酸(pH7.5)、10mmol/L・塩化マグネシウム、5mmol/L・ジチオスレイトール)25 $\mu$ L中にて4.6nmol・CREBホスホペプチド、0.5ユニット・ウサギGSK-3 $\beta$ 、5nmol・ATP、12.3kBq・[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATPならびに被験化合物を、30℃にて20分間反応させた。反応産物10 $\mu$ Lをイオン交換紙P81に吸着させ、100mmol/Lリン酸にて洗浄後、シンチレーションカウンターにてcpmを測定した。

その結果、本発明化合物は1~1000nmol/LのIC<sub>50</sub>値を示し、たとえば、実施例1、実施例14、実施例27、実施例66の化合物のIC<sub>50</sub>値は、それぞれ210、170、25、51nmol/Lであった。

CREB Phosphopeptide

Lys-Arg-Arg-Glu-Ile-Leu-Ser-Arg-Arg-Pro-Ser(P)-Tyr-Arg

#### 【0155】

#### 試験例2: ラット海馬培養神経細胞におけるGSK-3 $\beta$ 阻害作用

胎生18日のラット脳海馬神経細胞を採取し、7日間培養した。培養した神経細胞にA $\beta$ (25-35) 20 $\mu$ mol/LおよびGSK-3 $\beta$ 阻害薬を暴露し、3時間培養することによってタウ蛋白質のリン酸化を誘導した。培養終了後、

リン酸化タウ蛋白質の認識抗体（GSK-3 $\beta$ によるリン酸化部位）を用いた EIA 法によってタウ蛋白質のリン酸化レベルを測定し、GSK-3 $\beta$  阻害薬の神経細胞内 GSK-3 $\beta$  阻害作用を評価した。

#### 【0156】

試験例 3：ラット海馬培養神経細胞における A $\beta$  誘発神経障害に対する作用  
胎生 18 日のラット脳海馬神経細胞を採取し、7 日間培養した。培養した神経細胞に A $\beta$ （25-35） $20\mu\text{mol/L}$  および GSK-3 $\beta$  阻害薬を暴露し、24 時間培養することによって神経障害（細胞外 LDH 活性増加および細胞内還元酵素活性低下）を誘導した。培養終了後、細胞外 LDH 活性および細胞内還元酵素活性を測定し、GSK-3 $\beta$  阻害薬の A $\beta$  誘発神経障害に対する作用を評価した。

#### 【0157】

試験例 4：スナネズミ脳虚血モデルにおける GSK-3 $\beta$  阻害作用  
スナネズミに GSK-3 $\beta$  阻害薬を腹腔内投与し、その 30 分後に総頸動脈を 4 分間虚血し、脳内タウ蛋白質のリン酸化を誘導した。脳虚血 3 時間後に海馬を採取し、リン酸化タウ蛋白質の認識抗体（GSK-3 $\beta$  によるリン酸化部位）を用いたウェスタンブロット法によってタウ蛋白質のリン酸化レベルを測定し、GSK-3 $\beta$  阻害薬のスナネズミ脳内 GSK-3 $\beta$  阻害作用を評価した。

#### 【0158】

##### 【発明の効果】

本発明化合物は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ（GSK-3 $\beta$ ）に対して選択的かつ強力な阻害作用を示す化合物であり、糖尿病、糖尿病の合併症、アルツハイマー病、神経変性性疾患（エイズ脳症、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血）、躁鬱病に対する治療薬、または免疫賦活薬として有用である。

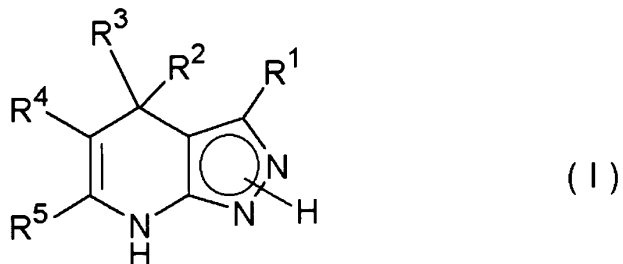
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 ベータ (GSK-3 $\beta$ ) 阻害活性を有する医薬用新規化合物を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、各記号は明細書中に記載した通りである。)

により表されるジヒドロピラゾロピリジン化合物、その光学活性体、およびそれらの医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【選択図】 なし



## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 1 - 0 8 1 2 3 8		
受付番号	5 0 1 0 0 4 0 1 9 5 3		
書類名	特許願		
担当官	第五担当上席	0 0 9 4	
作成日	平成 1 3 年 3 月 2 6 日		

### < 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成13年 3月21日
-------	-------------

次頁無

特願 2001-081238

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006725]

1. 変更年月日 2000年 4月 1日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 ウェルファイド株式会社
2. 変更年月日 2001年10月 1日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社
3. 変更年月日 2001年10月 1日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号  
氏 名 三菱ウェルファーマ株式会社